



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

213 920

Int.Cl.³

3(51) C 07 D213/803

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2582 488
(31) 8236347

(22) 20.12.83
(32) 21.12.82

(44) 26.09.84
(33) GB

(71) siehe (73)
(72) CAMPBELL, SIMON F.; CROSS, PETER E.; STUBBS, JOHN K.; ARROWSMITH, JOHN E.; GB;
(73) PFIZER CO., COLON, PA.

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIHYDROPYRIDINEN

(57) Offenbart wird ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinen der Formel I und ihren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, worin R eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe ist, R¹ und R² jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl oder 2-Methoxyethyl sind, Y-(CH₂)_n, wobei n 2, 3 oder 4 ist, und gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und R³ eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, über ein Kohlenstoffatom am benachbarten Stickstoffatom hängend, ist, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls mit einer weiteren 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Gruppe oder mit einem Benzolring kondensiert ist, wobei die weitere heterocyclische Gruppe und der Benzolring gegebenenfalls auch substituiert sind. Die Verbindungen sind Calcium-Antagonisten, brauchbar als anti-ischämische und antihypertensive Mittel. Formel I

Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

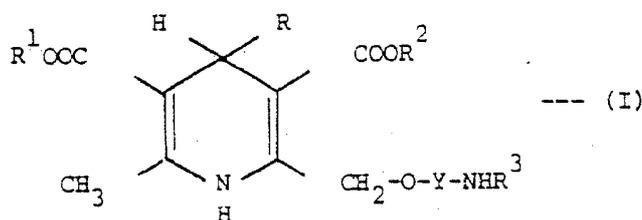
Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung bestimmter Dihydropyridine, insbesondere bestimmter 1,4-Dihydropyridine mit einer heterocyclischen Gruppe in einer Seitenkette in 2-Stellung, die als anti-ischämische und antihypertensive Mittel brauchbar sind.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen reduzieren die Bewegung von Calcium in die Zelle und sind somit in der Lage, die Herzkontraktur zu verzögern oder zu verhindern, die, wie angenommen wird, durch eine Ansammlung intrazellulären Cal-

ciums unter ischämischen Bedingungen ausgelöst wird. Übermäßiges Einfließen von Calcium während der Ischämie kann eine Reihe zusätzlicher nachteiliger Einflüsse haben, die das ischämische Myokard weiter kompromittieren würden. Dazu gehört weniger wirksame Nutzung des Sauerstoffs für die ATP-Produktion, die Aktivierung der Mitochondrien-Fettsäureoxidation und möglicherweise die Förderung der Zellnekrose. So sind die erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar bei der Behandlung oder Verhinderung einer Vielzahl von Herzzuständen, wie Angina pectoris, von Herzarrhythmien, Herzanfällen und Herz-Hypertrophie. Die Verbindungen haben auch gefäßerweiternde Aktivität, da sie das Einfließen von Calcium in Zellen des Gefäßgewebes hemmen können, und sie sind somit auch brauchbar als Antihypertensiva und zur Behandlung von Koronarvasospasmen.

So werden erfindungsgemäß Dihydropyridine der Formel



und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, worin R eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe,

R¹ und R² jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl oder 2-Methoxyethyl sind,

Y -(CH₂)_n-, worin n 2, 3 oder 4 ist, und gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, und

R³ eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, am benachbarten Stickstoffatom über ein Kohlenstoffatom gebunden, ist, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls an eine weitere 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe oder an einen Benzolring kondensiert ist, wobei die weitere heterocyclische Gruppe und der Benzol-

ring gegebenenfalls auch substituiert sind, zur Verfügung gestellt.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) sind solche mit Säuren, die nicht-toxische Säureadditionssalze bilden, z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Lactat, Maleat, Succinat und Tartrat.

Der Begriff "Aryl", wie in dieser Beschreibung verwendet, umfaßt unsubstituiertes Phenyl und z.B. durch einen oder zwei Substituenten substituiertes Phenyl, jeder unabhängig ausgewählt unter Nitro, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl und Cyano. Er umfaßt auch 1- und 2-Naphthyl.

"Halogen" bedeutet F, Cl, Br oder I.

Der Begriff "Heteroaryl", wie hier für R verwendet, bedeutet eine aromatische heterocyclische Gruppe, die gegebenenfalls substituiert sein kann, und umfaßt z.B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, gegebenenfalls monosubstituiert durch Methyl oder Cyano, Chinolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, 2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl, 2,1,3-Benzthiadiazol-4-yl und Thienyl, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder C₁-C₄-Alkyl.

Alkyl und Alkoxygruppen mit 3 oder mehr Kohlenstoffatomen können geradkettig oder verzweigt sein.

R ist bevorzugt Phenyl, substituiert durch 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt unter Halogen und CF₃. R ist bevorzugter 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl oder 2-Chlor-3-trifluormethylphenyl. R ist am meisten bevorzugt 2,3-Dichlorphenyl.

Bevorzugt ist entweder R¹ CH₃ und R² C₂H₅ oder R¹ ist C₂H₅ und R² ist CH₃. Am meisten bevorzugt ist R¹ CH₃ und R² C₂H₅.

Y ist bevorzugt $-(\text{CH}_2)_2-$.

R^3 ist bevorzugt eine stickstoffhaltige heterocyclische Gruppe.

R^3 ist bevorzugter entweder (a) ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus mit wenigstens einem N-Atom und gegebenenfalls einem oder zwei weiteren Heteroatomen oder Gruppen, jeweils unabhängig ausgewählt unter



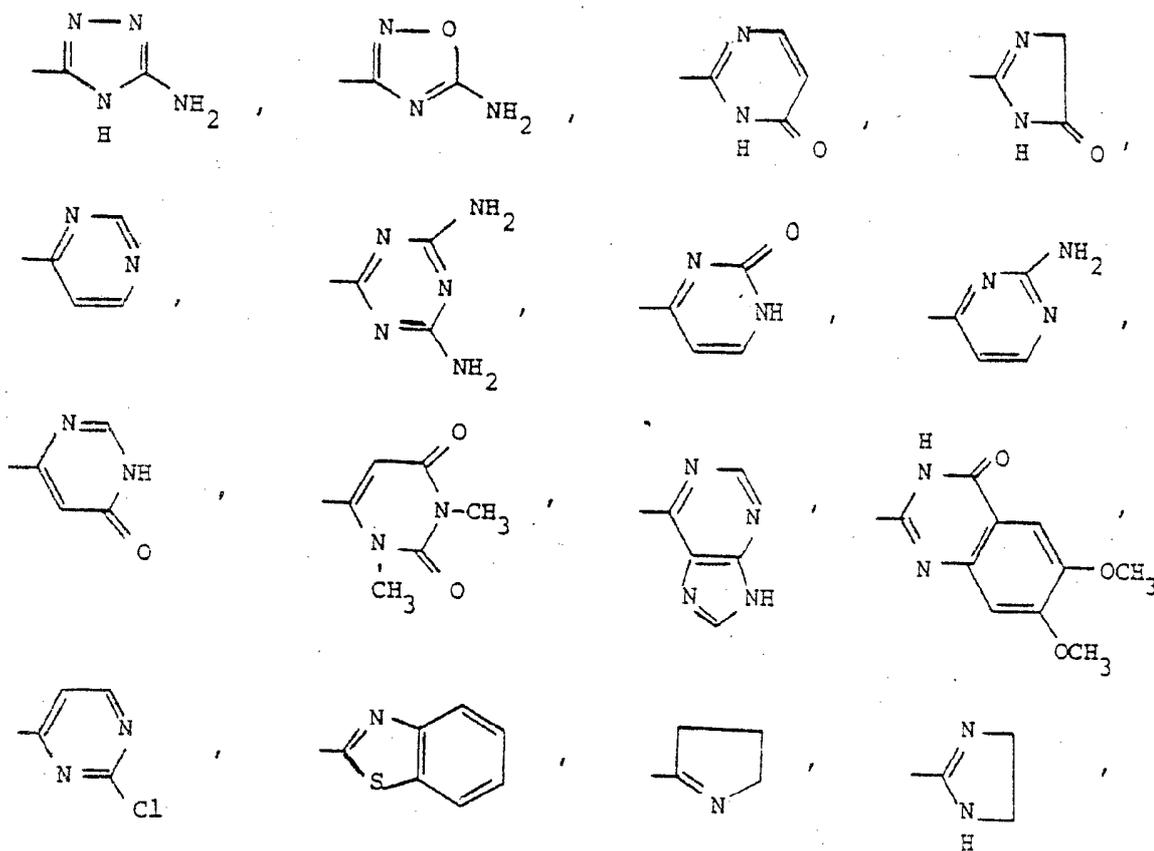
und ist gegebenenfalls substituiert durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, 3-(C_1 - C_4 -Alkyl)ureido, Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Acetyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy)carbonyl, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ oder $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, wobei R^4 und R^5 jeweils unabhängig H oder C_1 - C_4 -Alkyl sind oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine gesättigte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bedeuten, gegebenenfalls mit einem weiteren Heteroatom oder einer Gruppe, ausgewählt unter O, S, NH, N(C_1 - C_4 -Alkyl) und N.CHO, oder (b) eine bicyclische Gruppe, die ein gegebenenfalls substituierter monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, wie in (a) definiert, kondensiert an einen Imidazol- oder Benzolring, wobei der Benzolring gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Halogen substituiert ist.

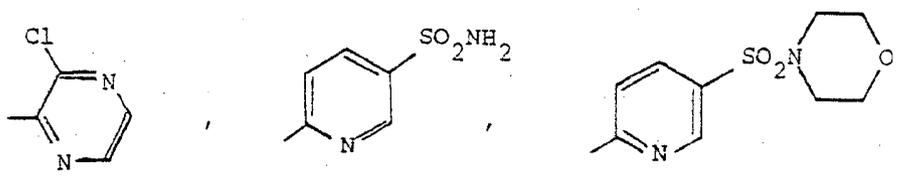
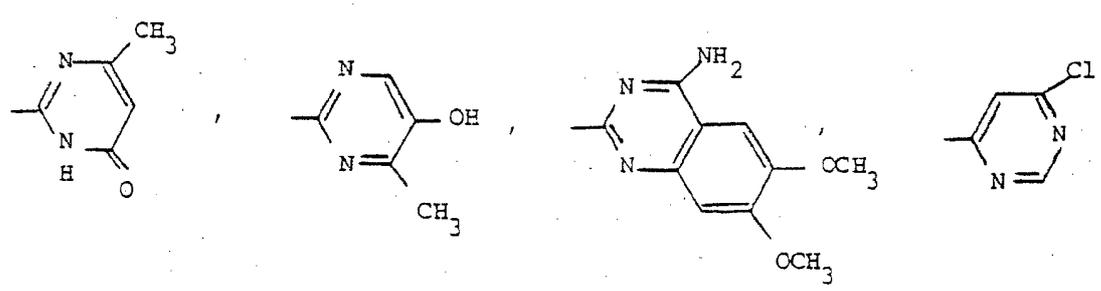
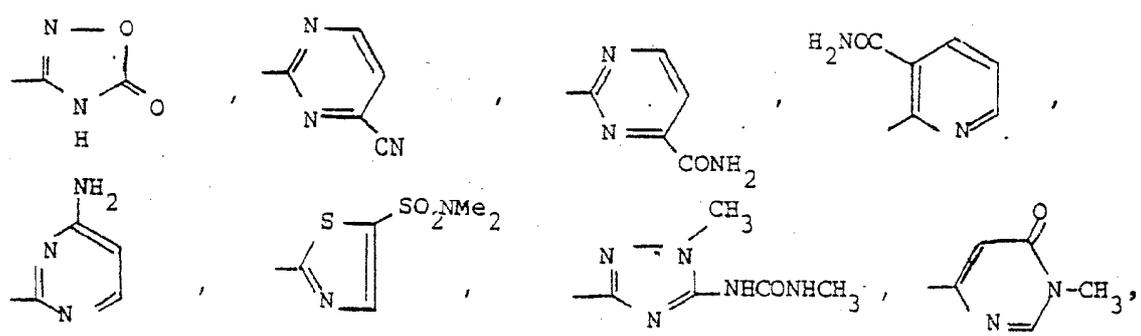
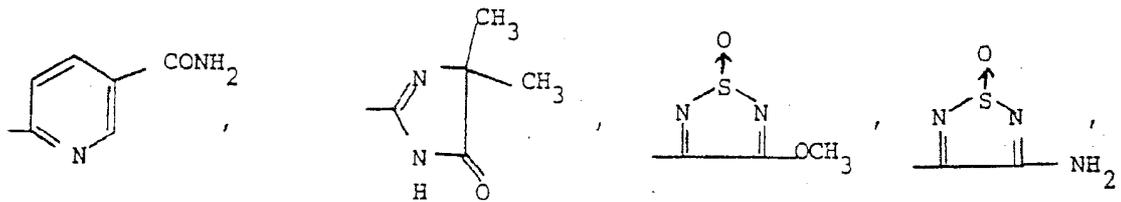
R^3 ist am meisten bevorzugt eine heterocyclische Gruppe, ausgewählt unter Triazolyl, Oxadiazolyl, Pyrimidinyl oder ein teilweise gesättigtes Derivat hiervon, Purinyl, Chinazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyll, Triazinyl, Pyridyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazinyl, Chinoxalinyll und Pyrrolinyl, und deren N- und S-Oxide, wobei R^3 gegebenenfalls substituiert ist durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, 3-Methylureido, Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Acetyl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy)carbonyl, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ oder $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, wobei jeder der Reste R^4 und R^5 jeweils unabhängig H oder C_1 - C_4 -Alkyl ist oder R^4

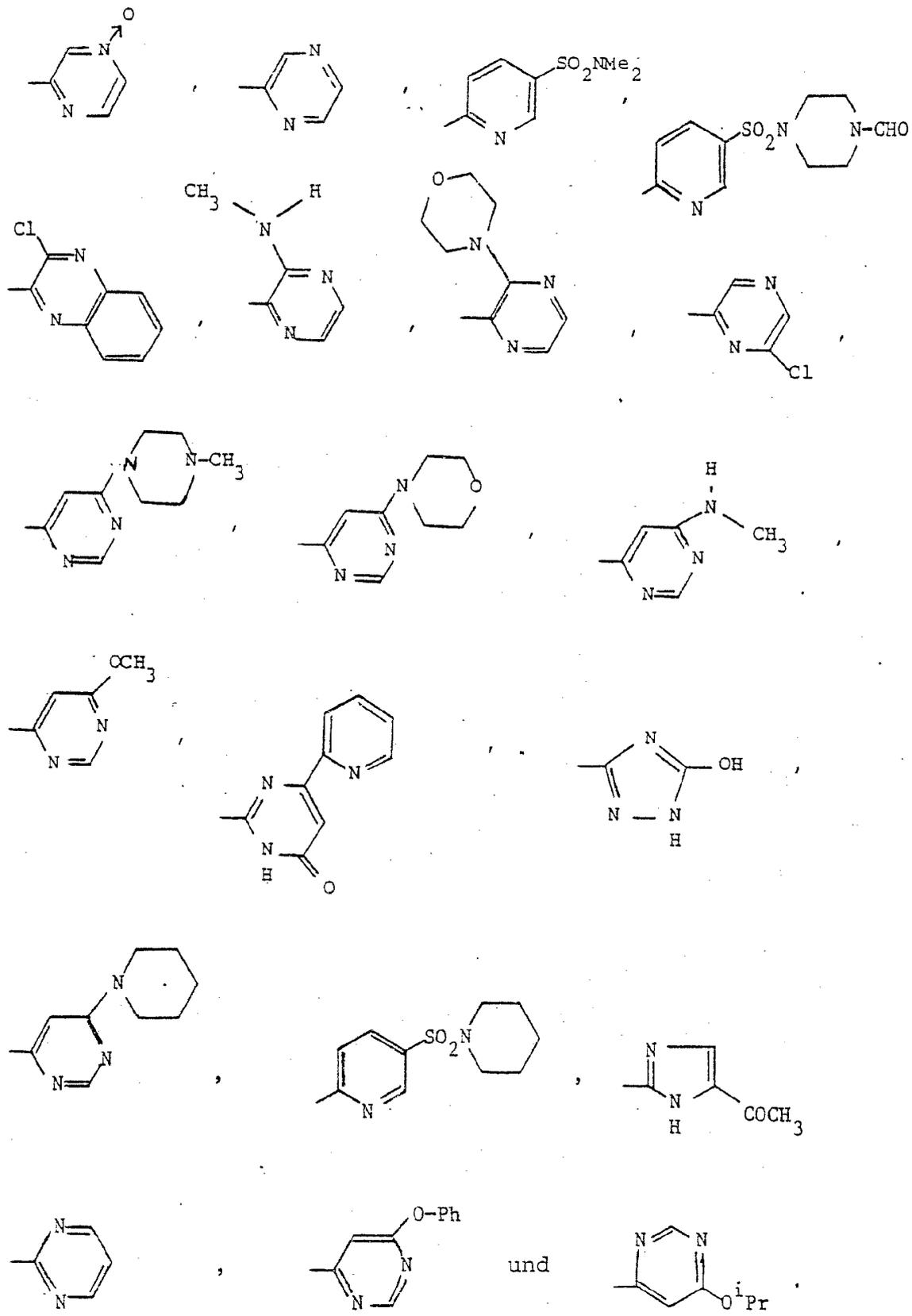
und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Formylpiperazin-1-yl-Gruppe bilden.

1,2,4-Triazol-3-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl, 1,2,5-Thiadiazol-3-yl, Pyrimidin-2-yl, Pyrimidin-4-yl, Imidazol-2-yl, 1,3,5-Triazin-2-yl, Pyrid-2-yl, Thiazol-2-yl, Pyrazin-2-yl und Pyrrolin-2-yl, gegebenenfalls substituiert, wie oben, stellen typische Beispiele für R³ dar.

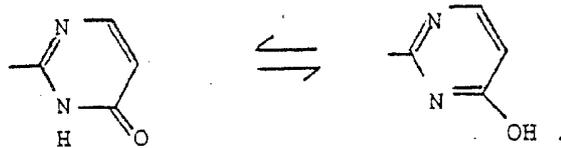
Die am meisten bevorzugten heterocyclischen Einzelgruppen R³ sind folgende:





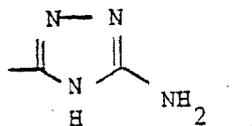


In manchen dieser Gruppen kann Tautomerie auftreten, z.B.



In solchen Fällen fallen beide Tautomeren unter die Erfindung.

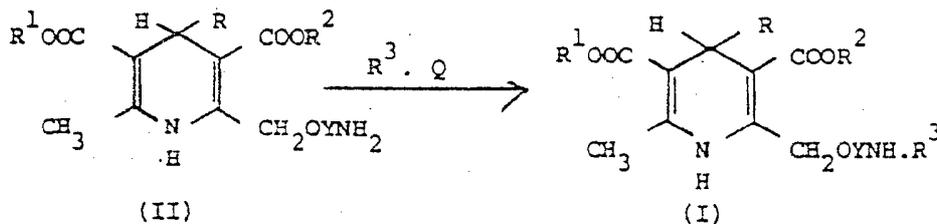
Bei der bevorzugten Einzelverbindung ist R 2,3-Dichlorphenyl, R¹ ist CH₃, R² ist C₂H₅, Y ist -(CH₂)₂- und R³ ist



Die Verbindungen der Formel (I) mit einem oder mehreren Asymmetriezentren existieren als ein oder mehrere Paare von Enantiomeren, und solche Paare oder einzelne Isomeren können durch physikalische Methoden trennbar sein, z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren der freien Basen oder geeigneter Salze oder durch Chromatographie der freien Basen. Die Erfindung umfaßt die getrennten Paare sowie deren Gemische als racemische Gemische oder als getrennte, optisch aktive isomere Formen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach einer Reihe von Wegen hergestellt werden, darunter folgende:

(1) Die Verbindungen der Formel (I) können auf folgendem Wege hergestellt werden:

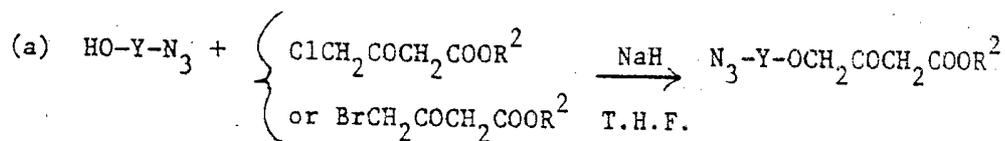


Q ist eine leicht austretende Gruppe, wie $-\text{NH}.\text{NO}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylthio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Cl, Br oder I. Q ist vorzugsweise Methylthio, Methoxy, Ethoxy, Chlor oder Nitroamino.

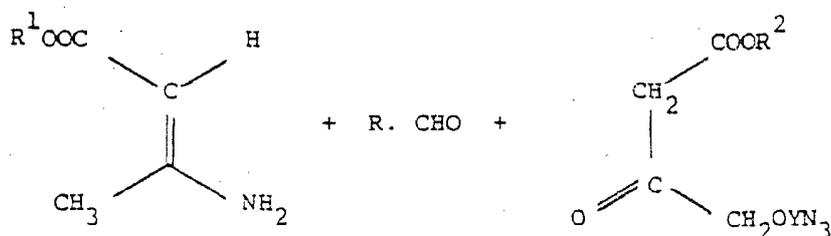
Die Umsetzung erfolgt typischerweise durch Erwärmen der Reaktionskomponenten auf 50 bis 130°C , z.B. unter Rückfluß, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, bis die Umsetzung praktisch beendet ist. Typische organische Lösungsmittel umfassen Methanol, Ethanol, n-Butanol, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Methylenechlorid usw.. Wenn Q $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylthio, Cl, Br oder I ist, ist die Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Natriumcarbonat oder 4-Dimethylaminopyridin, bevorzugt. Das Produkt (I) kann dann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Die Ausgangsmaterialien der Formel (II) sind Gegenstand der Europäischen Patentanmeldung, Veröffentlichung Nr. 0089167. Einige typische Methoden ihrer Herstellung sind jedoch nachfolgend in den Herstellungen beschrieben.

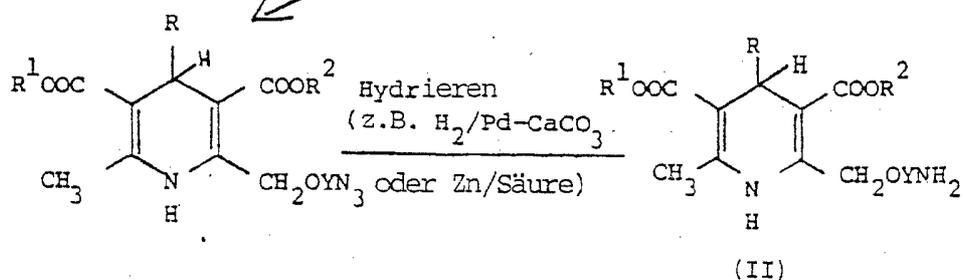
Wie in der Patentanmeldung offenbart, ist ein typischer Weg zu den Zwischenstufen (II) wie folgt:



(b)

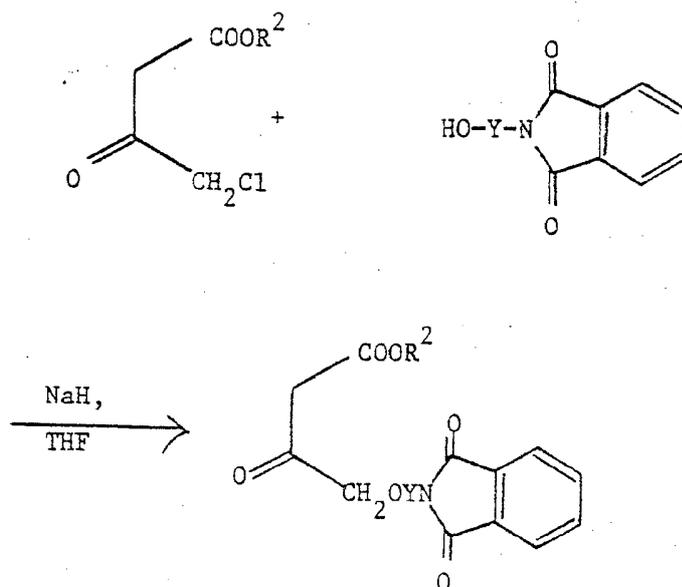


Essigsäure, Ethanol
(Hantzsch'sche Reaktion),
Wärme unter Rückfluß.

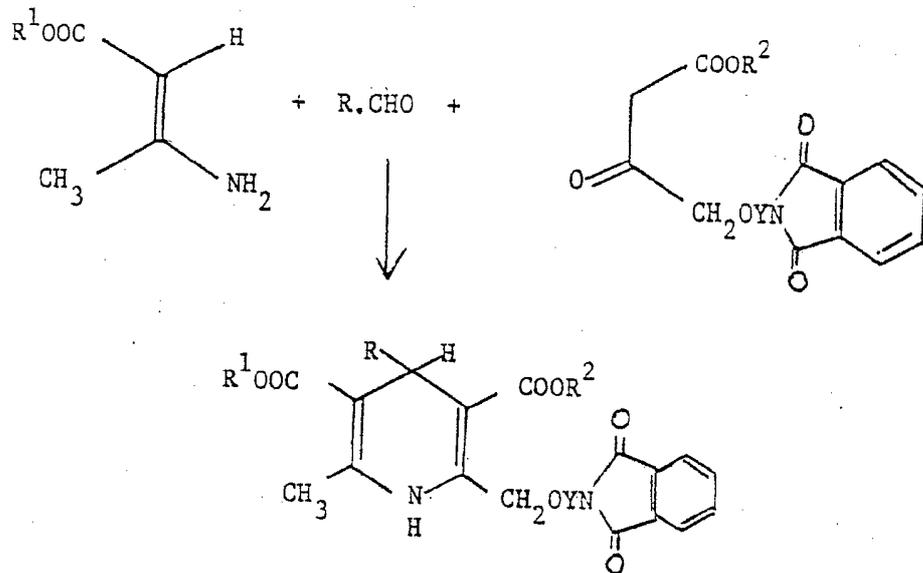


Ein alternativer Weg zu den Zwischenstufen (II) ist wie folgt:

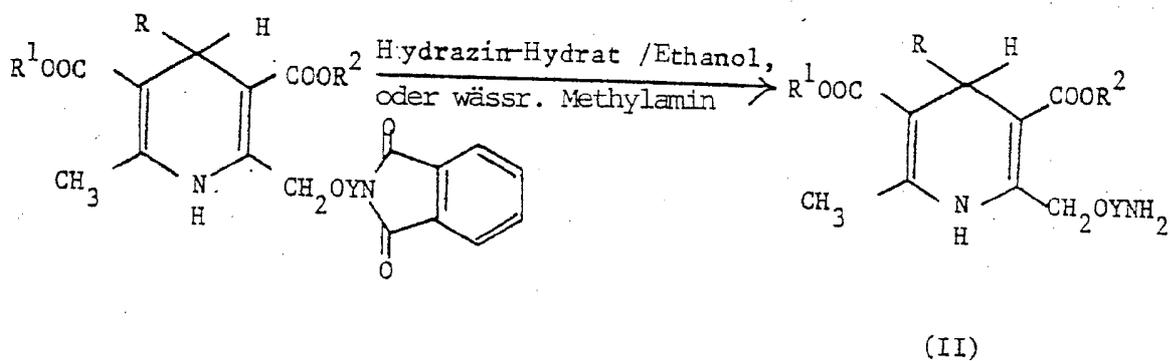
(a)



(b)

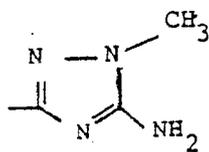
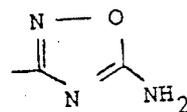
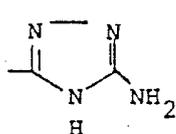


(c)

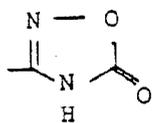


Herstellungen 16 und 17 beschreiben besonders brauchbare Wege zu 2,3-Dichlorbenzaldehyd und 2-Chlor-3-trifluormethylbenzaldehyd. Diese bilden den Gegenstand der UK-Patentanmeldung. 23344 der Pfizer Limited.

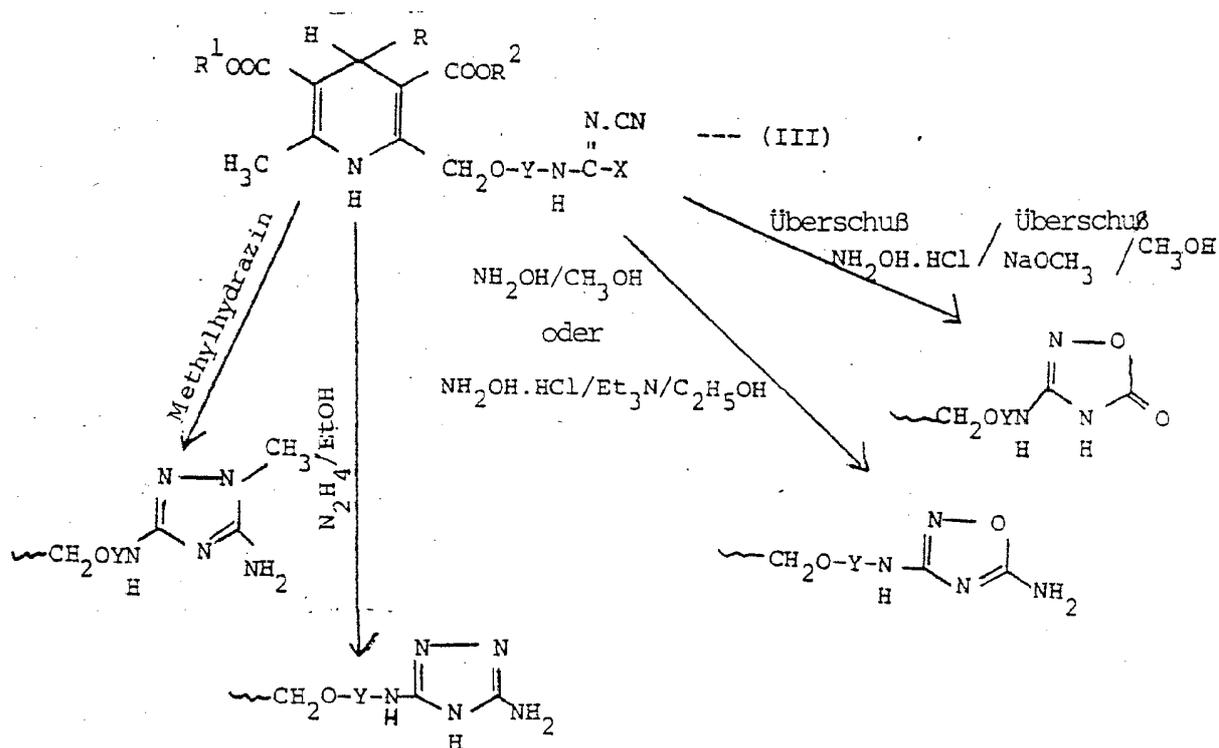
(2) Verbindungen, worin R³



oder



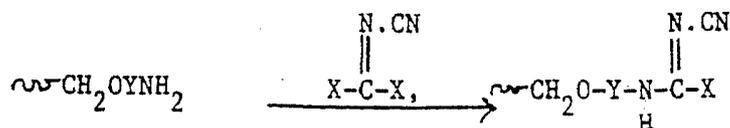
ist, können wie folgt hergestellt werden:



X ist -SCH₃, -OCH₃ oder -O-Phenyl.

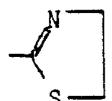
Diese Reaktionen erfolgen typischerweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, unter Erwärmen, wenn nötig, auf bis zu 130°C und vorzugsweise unter Rückfluß. Erwärmen ist bevorzugt, wenn Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird. Die Umsetzung ist im allgemeinen in etwa 4 h beendet. Das gewünschte Produkt kann dann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

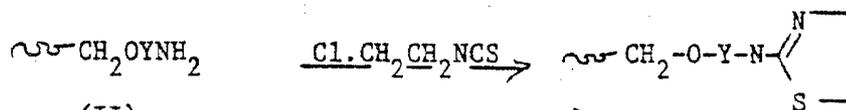
Die Ausgangsmaterialien der Formel (III) können aus Verbindungen der Formel (II) (siehe obiger Weg (1)) wie folgt hergestellt werden:



(II)

Isopropanol oder
Methanol, RT, 4 h.

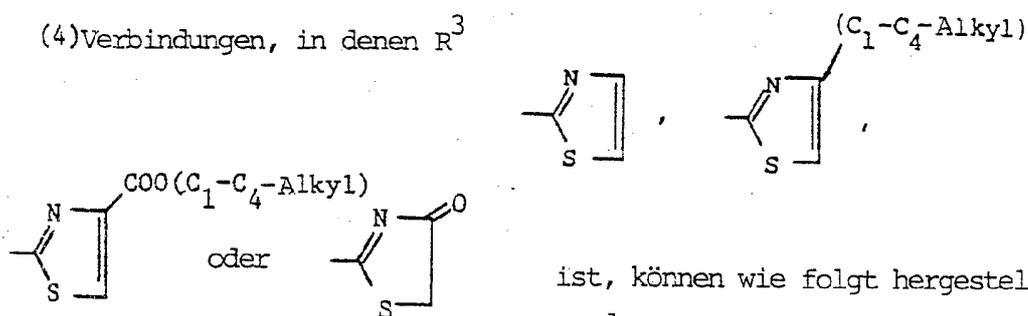
(3) Verbindungen, in denen R^3  ist, können aus den Verbindungen der Formel (II) wie folgt hergestellt werden:



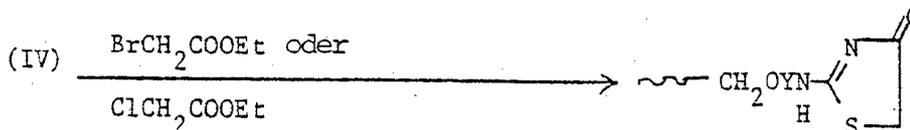
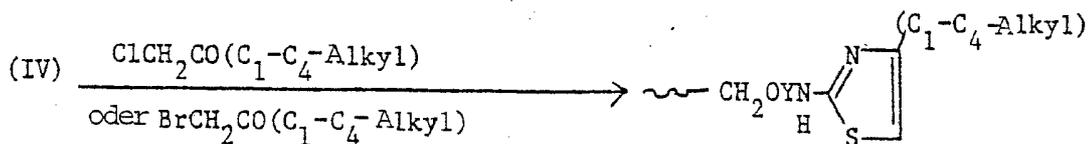
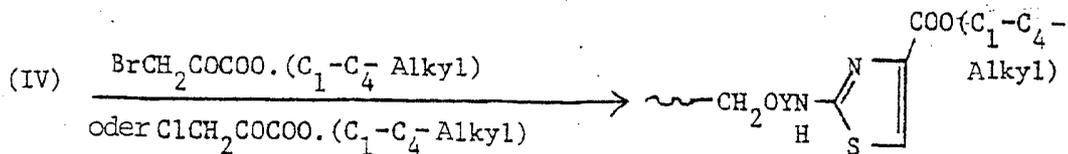
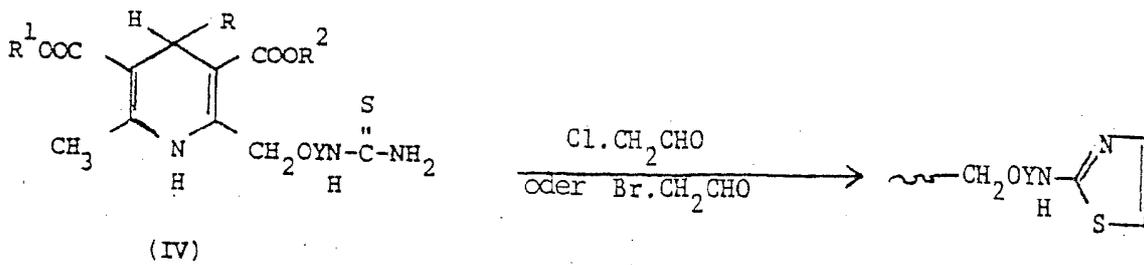
(II)

Die Umsetzung erfolgt typischerweise unter Zusammenrühren der Reaktionskomponenten in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid, für einige wenige Stunden, und wieder kann das Produkt in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden. Die Anwesenheit von Base im Reaktionsgemisch, z.B. von Triethylamin, ist bevorzugt.

(4) Verbindungen, in denen R^3

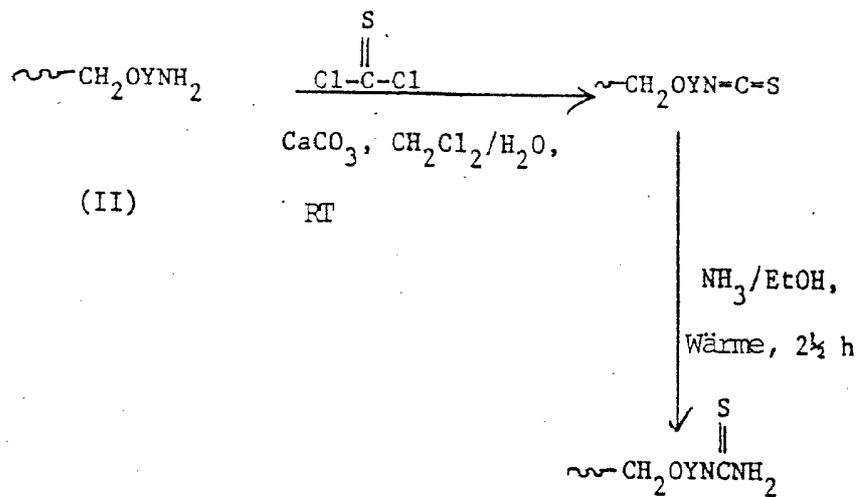


ist, können wie folgt hergestellt werden:

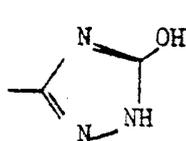


Die Umsetzung erfolgt typischerweise unter Zusammenrühren der Reaktionskomponenten bei Raumtemperatur in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, bis sie praktisch beendet ist. Wenn nötig, kann das Gemisch zur Beschleunigung der Umsetzung erwärmt werden. Das Produkt kann in herkömmlicher Weise isoliert werden.

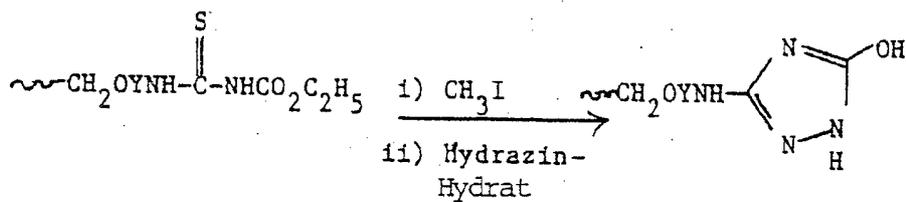
Die Ausgangsmaterialien der Formel (IV) können aus den Verbindungen der Formel (II) wie folgt hergestellt werden:



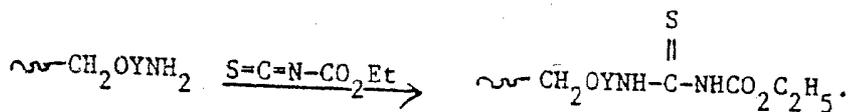
(5) Verbindungen, in denen R³ hergestellt werden:



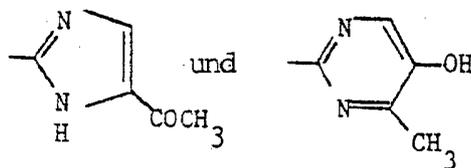
(IV) ist, k\u00f6nnen wie folgt



Die Ethoxycarbonylthioureido-Ausgangsderivate k\u00f6nnen wie folgt hergestellt werden:



(6) Verbindungen, in denen R³



ist, k\u00f6nnen durch Umsetzen der entsprechenden Aminoverbindungen (R³ = H) mit 5-Acetyl-2-amino-oxazol in w\u00e4ssrigem Methanol, typischerweise unter etwa 24-st\u00fcndigem Erw\u00e4rmen,

hergestellt werden. Die Umsetzung liefert ein Gemisch von zwei Produkten mit R^3 wie oben. Diese können durch herkömmliche Chromatographie getrennt werden.

(7) Manche der Verbindung der Formel (I) können aus anderen Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, z.B. können solche, bei denen R^3 eine heterocyclische Gruppe ist, substituiert durch eine (C_1 - C_4 -Alkyl)carbamoylgruppe, durch Umsetzen der entsprechenden Verbindungen, in denen die heterocyclische Gruppe durch (C_1 - C_4 -Alkoxy)carbonyl substituiert ist, mit einem C_1 - C_4 -Alkylamin hergestellt werden. Ähnlich können Verbindungen, in denen R^3 durch $-NH_2$ substituiert ist, durch Umsetzen der entsprechenden Methoxy-substituierten Derivate mit Ammoniak, im allgemeinen in Ethanol, hergestellt werden, und Verbindungen, in denen R^3 durch $-NHCONH(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ substituiert ist, durch Umsetzen der entsprechenden Amino-substituierten Verbindung mit einem C_1 - C_4 -Alkylisocyanat.

Verbindungen, in denen R^3 eine heterocyclische Gruppe ist, substituiert durch eine Amino- oder subst.-Aminogruppe, oder eine cyclische Aminogruppe, z.B. Morpholino, Piperidino oder N-Methylpiperazino, können durch Erwärmen der entsprechenden Chlor-substituierten Verbindung mit dem geeigneten Amin hergestellt werden.

Verbindungen, in denen R^3 Pyrazinyl ist, können durch Reduktion der entsprechenden Verbindung, worin R^3 ein Pyrazin-N-oxid ist, mit Natriumdithionit, z.B. durch Erwärmen in wässrigem Ethanol, hergestellt werden.

(8) Säureadditionssalze können in herkömmlicher Weise hergestellt werden, z.B. durch Umsetzen einer Lösung der freien Base in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mit einer Lösung der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, und entweder Gewinnen des Salzes durch Filtrieren, wenn es aus Lösung ausfällt, oder durch Einengen der Lösung bis zur Trockne.

Das Vermögen der Verbindungen, die Bewegung von Calcium in die Zelle zu hemmen, zeigt sich in ihrer Wirksamkeit beim Herabsetzen der Reaktion isolierten Herzgewebes auf eine Erhöhung der Calciumionenkonzentration in vitro. Der Test erfolgt in der Weise, daß spiralig geschnittene Streifen von Ratten-Aorta mit einem Ende fest montiert werden und das andere an einem Kraftwandler angebracht wird. Das Gewebe wird in ein Bad physiologischer Salzlösung mit Kaliumionen in 45 mmolarer Konzentration und ohne Calcium eingetaucht. Calciumchlorid wird dem Bad mit einer Pipette zugesetzt, um eine 2 mmolare Calciumionen-Endkonzentration zu ergeben. Die Änderung der Spannung, verursacht durch die sich ergebende Kontraktion des Gewebes, wird festgestellt. Das Bad kann abtropfen und wird durch frische Salzlösung ersetzt, und nach 45 min wird der Test mit der besonderen, zu testenden, in der Salzlösung vorhandenen Verbindung wiederholt. Die Konzentration der Verbindung, die erforderlich ist, um die Reaktion um 50 % (IC_{50}) zu verringern, wird aufgezeichnet.

Die antihypertensive Aktivität der Verbindungen wird auch nach oraler Verabreichung durch Messen des Blutdruckabfalls in spontan hypertensiven Ratten oder renal hypertensiven Hunden ermittelt.

Zur Verabreichung in der heilenden oder prophylaktischen Behandlung von Herzzuständen und Hypertension beim Menschen liegen orale Dosierungen der Verbindungen im Bereich von 5 bis 100 mg täglich für einen durchschnittlichen Erwachsenen (70 kg), typischerweise 10 bis 60 mg täglich. So enthalten für einen typischen erwachsenen Patienten Einzeltabletten oder Kapseln im allgemeinen 5, 10 oder 20 mg aktive Verbindung in einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Träger. Dosierungen für intravenöse Verabreichung liegen typischerweise im Bereich von 1 bis 10 mg pro Einzeldosis, je nach Erfordernis. In der Praxis wird der Arzt die tatsächliche Dosierung bestimmen, die für einen Einzelpatienten am geeignetsten sein wird, und die-

se wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des besonderen Patienten variieren. Die obigen Dosierungen sind für den Durchschnittsfall beispielhaft, es kann natürlich aber Einzelfälle geben, bei denen höhere oder niedrigere Dosierungsbereiche von Vorteil sind, und auch solche liegen im Bereich Erfindung.

Für die Anwendung beim Menschen können die Verbindungen der Formel (I) allein verabreicht werden, werden aber im allgemeinen im Gemisch mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht, ausgewählt im Hinblick auf den beabsichtigten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten verabreicht werden, die Excipientien, wie Stärke oder Lactose, enthalten, oder in Kapseln oder eiförmigen Pillen, entweder alleine oder im Gemisch mit Excipientien, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, die Aromatisierungs- oder färbende Mittel enthalten. Sie können parenteral injiziert werden, z.B. intravenös, intramuskulär oder subkutan. Für parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die andere Substanzen enthalten kann, z.B. genügend Salze oder Glucose, um die Lösung isotonisch zu machen.

So bietet in einem weiteren Aspekt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von dieser zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfaßt.

Die Erfindung umfaßt auch eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zur Verwendung in der Medizin, insbesondere bei der Behandlung von ischämischer Herzerkrankung, Angina oder Hypertension beim Menschen.

Die Erfindung bietet auch ein Verfahren zum Schutz des Herzens

gegenüber den schädlichen Einflüssen von Ischämie, das das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon oder eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie oben definiert, umfaßt.

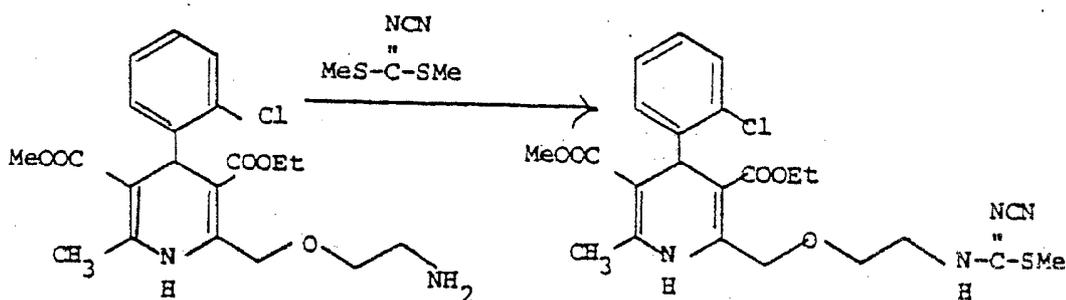
Die Erfindung umfaßt auch ein Verfahren zum Behandeln von Hypertension, bei dem eine antihypertensive Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie oben definiert, verabreicht wird.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

- A. N-{2-[(4-{2-Chlorphenyl}-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethyl}-N'-cyano-S-methyl-isothioharnstoff



2-[(2-Aminoethoxymethyl)-3-ethoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (4,3 g) und Dimethyl-N-cyanoimidodithiocarbonat (2 g) in Isopropanol (15 ml) konnten 4 h bei Raumtemperatur stehen. Ether (30 ml) wurde dann zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wurde filtriert,

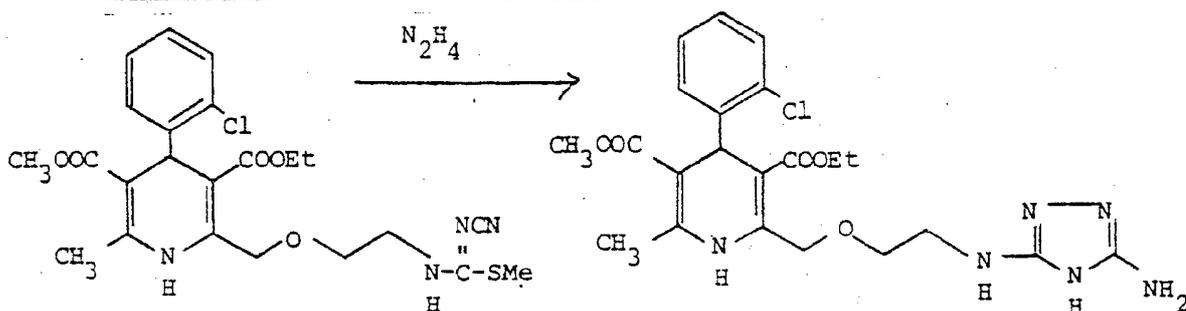
mit Ether gewaschen und getrocknet, Ausbeute an Titelverbindung 5,0 g, Schmp. 177-179°.

Analyse für $C_{23}H_{27}ClN_4O_5S$, %:

gef.: C 54,35 H 5,4 N 11,2

ber.: C 54,5 H 5,4 N 11,05

B. 2-[2-(3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino)ethoxymethyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



N-{2-[(4-{2-Chlorphenyl}-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethyl}-N'-cyano-S-methyl-isothioharnstoff (0,4 g) und Hydrazin-Hydrat (0,15 ml) wurden in Ethanol (20 ml) gelöst und 3 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann abgedampft und Toluol (10 ml) zum Rückstand gegeben und die Lösung wiederum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde an Merck "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) chromatographiert, wobei mit 2 % Methanol in Methylenechlorid eluiert wurde, um einen beigen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde aus Ethylacetat plus eine Spur Ether umkristallisiert, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 0,1 g, Schmp. 137-138°.

Analyse für $C_{22}H_{27}ClN_6O_5$, %:

gef.: C 53,45 H 5,5 N 17,2

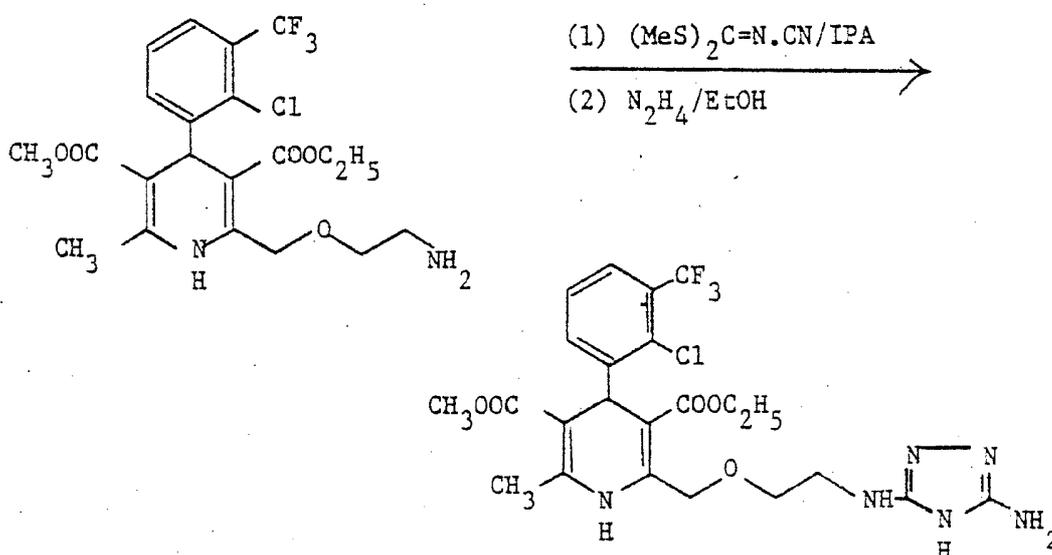
ber.: C 53,8 H 5,55 N 17,1

Teil (A) wurde unter Verwendung von $(MeO)_2C=N.CN$ anstelle von $(MeS)_2C=N.CN$ und unter Anwendung der gleichen Reaktionsbedingungen wiederholt. Die anfallende Zwischenstufe hatte -OMe

anstelle von -SMe, und diese Zwischenstufe wurde nach der Methode des Teils (B), d.h. unter Verwendung von Hydrazin-Hydrat, in die Titelverbindung von Teil (B) umgewandelt.

Beispiel 2

2-[2-(3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino)ethoxymethyl]-4-(2-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



2-(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-trifluormethyl-phenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-~~6-methyl-~~1,4-dihydropyridin (0,5 g) und Dimethyl-N-cyanoimidodithiocarbonat (0,16 g) in Isopropanol (5 ml) wurden 4 h bei Raumtemperatur zusammengerührt. Dann wurde Ether (10 ml) zugesetzt und das Gemisch weitere 2 h gerührt. Der ausgefallene Isothioharnstoff wurde filtriert, mit trockenem Ether gewaschen, getrocknet und direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt. Der Feststoff wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und auf Rückfluß erwärmt, während Hydrazin-Hydrat (0,2 ml) in drei Portionen zugesetzt wurde. Nach 3 h bei Rückfluß wurde die Lösung zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus Ethylacetat kristallisiert, um die Titelverbindung, Schmp.

144-145°, zu ergeben.

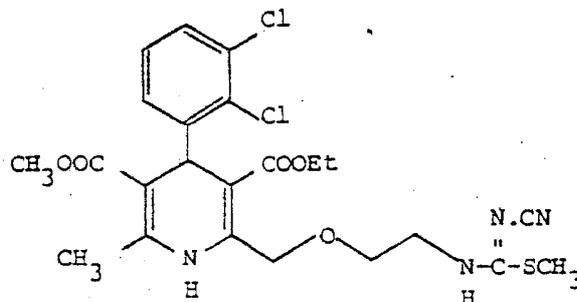
Analyse für $C_{23}H_{26}ClF_3N_6O_5$, %:

gef.: C 49,4 H 4,7 N 15,0

ber.: C 49,6 H 4,7 N 15,0

Beispiel 3

A. Die folgende Verbindung, Schmp. 215-217°, wurde ähnlich Beispiel 1A hergestellt, aber ausgehend von dem entsprechenden 4-(2,4-Dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridyl-Derivat:

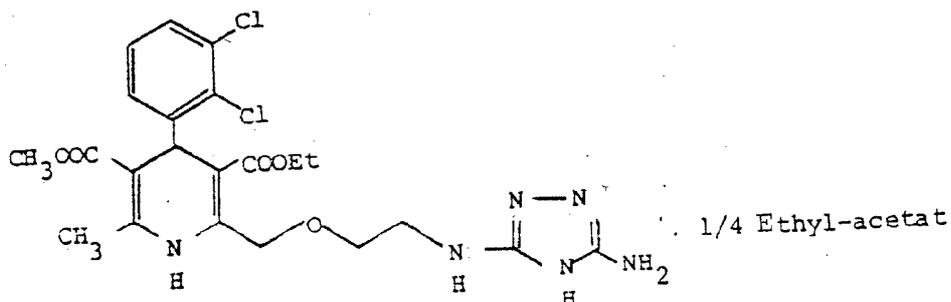


Analyse für $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_5S$, %:

gef.: C 50,7 H 5,05 N 10,1

ber.: C 51,02 H 4,85 N 10,35

B. Diese Verbindung wurde dann mit Hydrazin-Hydrat nach der Arbeitsweise von Beispiel 1B zum folgenden Produkt, Schmp. 195-6°, umgesetzt:

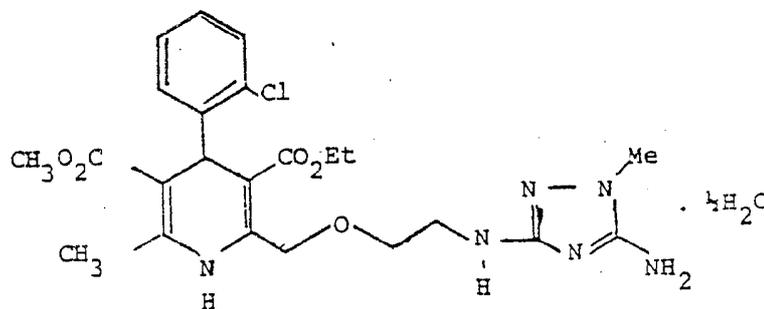


Analyse für $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_5 \cdot 1/4 C_4H_8O_2$, %:

gef.: C 50,2 H 5,35 N 15,6
ber.: C 50,45 H 5,15 N 15,35

Beispiel 4

Die folgende Verbindung, Schmp. 110-111^o, wurde ähnlich Beispiel 1B hergestellt, aber unter Verwendung von Methylhydrazin:

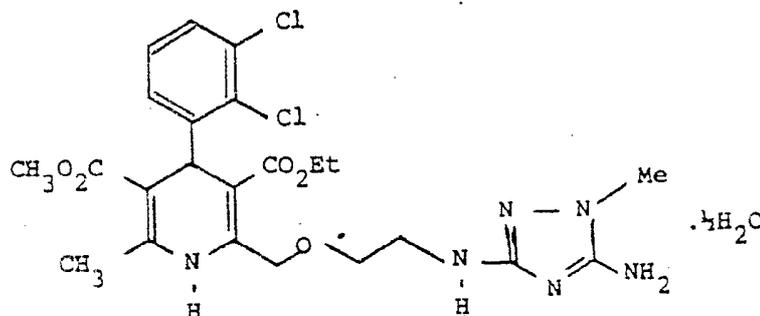


Analyse für $C_{23}H_{29}ClN_6O_5 \cdot 1/2 H_2O$, %:

gef.: C 54,1 H 5,8 N 16,3
ber.: C 53,7 H 5,9 N 16,35

Beispiel 5

Die folgende Verbindung, Schmp. 118-120,5^o, wurde ähnlich Beispiel 3B hergestellt, aber unter Verwendung von Methylhydrazin:



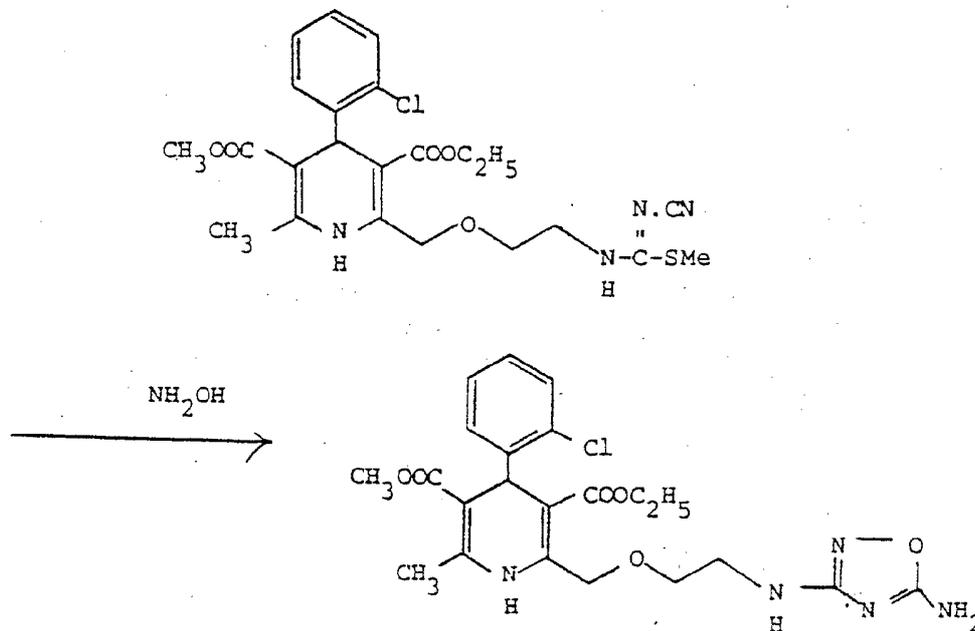
Analyse für $C_{23}H_{28}Cl_2N_6O_5 \cdot 1/2 H_2O$, %:

gef.: C 50,6 H 5,3 N 15,0

ber.: C 50,4 H 5,3 N 15,3

Beispiel 6

2-[2-(5-Amino-1,2,4-oxadiazol-3-ylamino)ethoxymethyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



Der N'-Cyano-S-methyl-isothioharnstoff von Beispiel 1A (0,4 g) und Hydroxylamin (0,2 g) in Methanol (20 ml) wurde 3 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann eingeeengt und der Rückstand an "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Chloroform chromatographiert, um einen Feststoff zu ergeben, der aus 1:1 Toluol/Ether umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 0,29 g, Schmp. 135°.

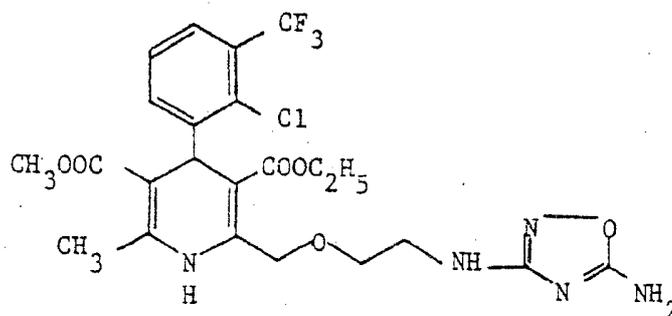
Analyse für $C_{22}H_{26}ClN_5O_6$, %:

gef.: C 53,8 H 5,4 N 14,25

ber.: C 53,7 H 5,3 N 14,25

Beispiel 7

Die folgende Verbindung, Schmp. 114° , wurde ähnlich der Arbeitsweise des Beispiels 6 hergestellt, aber unter Verwendung der entsprechenden 2-Chlor-3-trifluormethyl-isothioharnstoff-Zwischenstufe, wie in Beispiel 2 hergestellt:



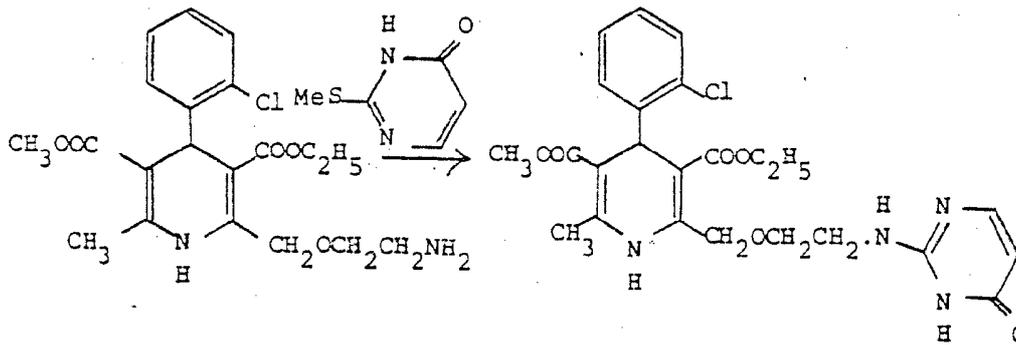
Analyse für $C_{23}H_{25}ClF_3N_5O_6$, %:

gef.: 49,6 H 4,7 N 12,4

ber.: 49,3 H 4,5 N 12,5

Beispiel 8

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(3,4-dihydro-4-oxo-pyrimidin-2-ylamino)ethoxy-methyl]-1,4-dihydropyridin



2-[2-Aminoethoxymethyl]-3-ethoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (0,75 g) und 2-Methylthio-3H-pyrimid-4-on (0,5 g) wurden in Ethanol (5 ml) gelöst und 20 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit 2 n Salzsäure zum Entfernen nicht-umgesetzten Amins und dann mit verdünnter Natriumhydroxidlösung gewaschen. Darauf wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem gelben Harz eingeeengt. Chromatographie an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat ergab die Titelverbindung, die aus Ethylacetat umkristallisiert wurde, Ausbeute 171 mg, Schmp. 148-150°.

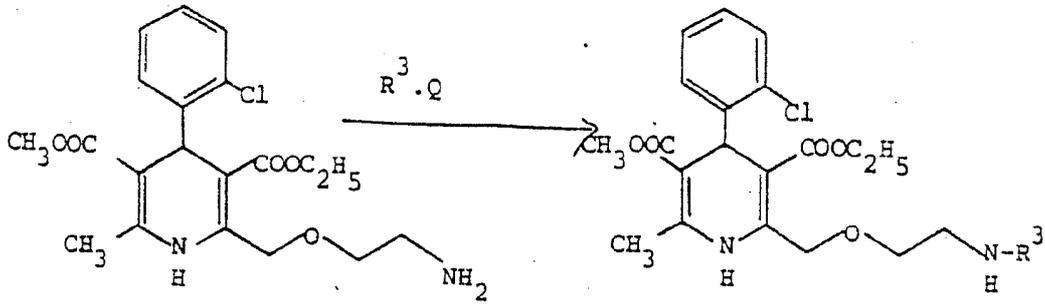
Analyse für $C_{24}H_{27}ClN_4O_6$, %:

gef.: C 57,3 H 5,55 N 11,4

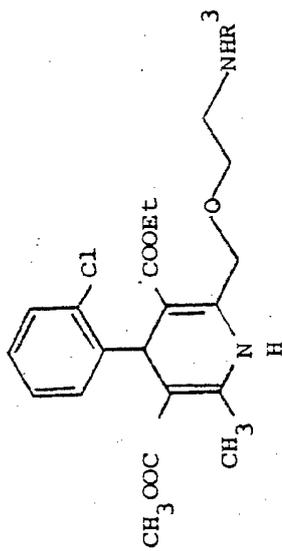
ber.: C 57,3 H 5,4 N 11,15

Beispiele 9 - 36

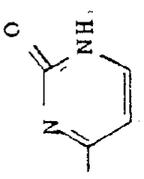
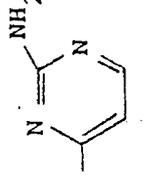
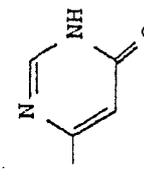
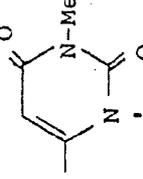
Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, d.h. durch folgende Umsetzung:

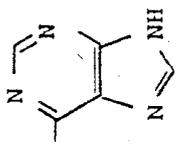
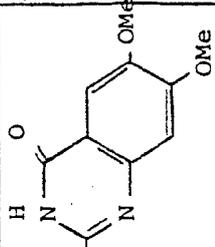
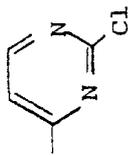
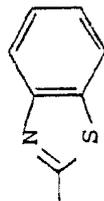


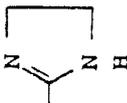
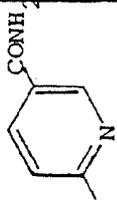
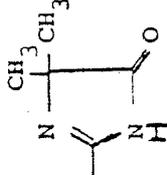
und wurden in der angegebenen Form charakterisiert:

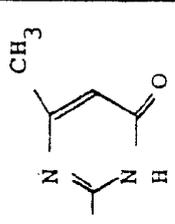
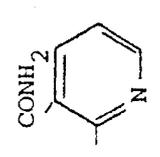
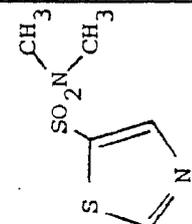
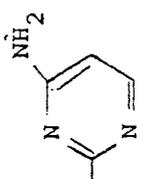


Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
9		MeS-	EtOH	Et ₃ N	4 h	freie Base	155- 157	55.8 (56.25)	5.55 5.55	11.3 11.4)
10		Cl	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	6 h	freie Base	137	59.05 (59.2)	5.7 5.6	11.3 11.5)
11		Cl	MeOH	Et ₃ N	12 h	freie Base	186- 189	53.25 (53.3)	5.5 5.45	18.6 18.9)

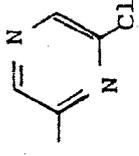
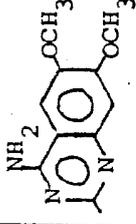
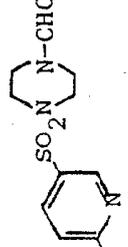
Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
12		Cl	<u>n</u> -BuOH	Et ₃ N	60 h	freie Base	225	56.5 5.4 11.05 (57.35 5.4 11.15)
13		Cl	<u>n</u> -BuOH	Et ₃ N	60 h	freie Base	172- 174	57.2 5.8 13.8 (57.4 5.6 13.95)
14		Cl	<u>n</u> -BuOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	120- 122	56.9 5.3 10.9 (57.35 5.4 11.15)
15		Cl	<u>n</u> -BuOH	Et ₃ N	18 h	freie Base H ₂ O	122	55.2 5.85 9.8 (55.25 5.9 9.9)

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
16		Cl	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	5 h	freie Base	153- 155	56.9 5.15 15.9 (57.0 5.2 15.95)
17		Cl	n-BuOH	Et ₃ N	20 h	freie Base	205- 207	57.35 5.3 8.9 (58.8 5.4 9.15)
18		Cl	MeOH	Et ₃ N	2 h	freie Base	160	55.35 5.2 10.9 (55.3 5.0 10.75)
19		Cl	D.M.F.	Na ₂ CO ₃	5 h	freie Base	176- 177	59.75 5.4 7.55 (59.8 5.2 7.75)

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
20		-OEt	EtOH	-	3½ h	Hydrochlorid	166- 167	56.2 (56.25)	6.15 6.1	8.35 8.2)
21		-SMe	EtOH	Et ₃ N	6 h	Acetat	164	55.05 (55.9)	6.15 6.2	10.45 10.45)
22		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	18 h	Maleat 2 H ₂ O	156- 158	53.9 (53.85)	5.1 5.0	8.4 8.3)
23		-SMe	EtOH	Et ₃ N	1 h	freie Base	226- 228	57.5 (57.8)	6.0 6.0	10.8 10.8)

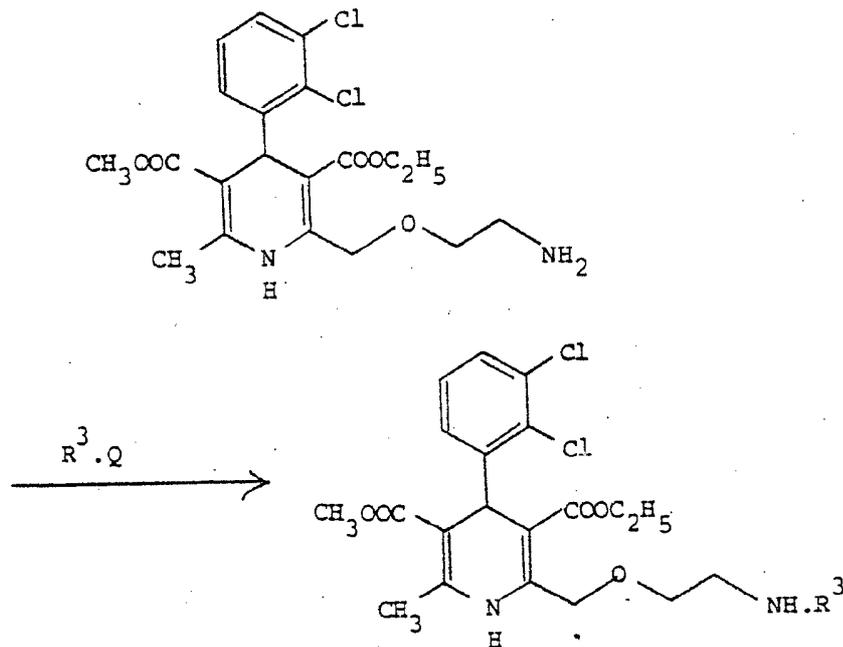
Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
24		-NHNO ₂	n-BuOH	-	18 h	Hemi-fumarat	197- 199 (d)	56.3 (56.4)	5.4 5.4	9.8 9.7)
25		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	18 h	Maleat	163.5- 164	56.0 (56.1)	5.1 4.7	8.6 8.7)
26		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	24 h	freie Base	125	50.1 (50.1)	5.1 5.2	9.1 9.3)
27		Cl	n-BuOH	Et ₃ N	60 h	freie Base Hemi-etherat	101- 104	57.7 (57.9)	6.2 6.2	12.9 13.0)

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
28		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	20 h	freie Base	133- 134	58.4 5.2 13.3 (58.7 5.1 13.7)
29		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	4 h.	freie Base	211	56.5 5.3 13.0 (56.7 5.3 13.2)
30		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	18 h	1/2-Ethylacetat	124- 126	57.4 5.8 10.0 (57.8 5.6 10.0)
31		Cl	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	26 h	freie Base	115	55.1 5.1 10.6 (55.3 5.0 10.75)
32		Cl	EtOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	110	55.4 5.35 10.4 (55.3 5.0 10.75)

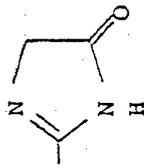
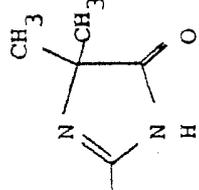
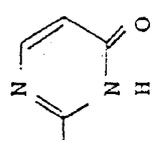
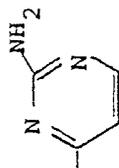
Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
33		Cl	EtOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	142- 144	55.3 (55.3)	4.9 5.0	10.6 10.75)
34		Cl	BuOH	4-Dimethyl- amino pyridin	18 h	freie Base	172- 173	58.4 (58.9)	5.8 5.6	11.5 11.4)
35		Cl	BuOH	Et ₃ N	48 h	freie Base	165- 168	53.5 (53.1)	5.25 5.2	9.8 9.9)
36		Cl	EtOH	Et ₃ N	60 h	Hemihydrat	165- 167	53.9 (53.8)	5.5 5.6	10.75 10.45)

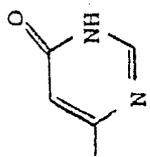
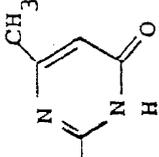
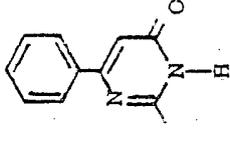
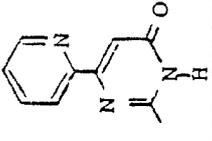
Beispiele 37 - 57

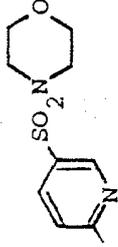
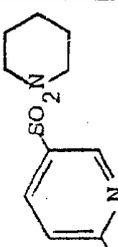
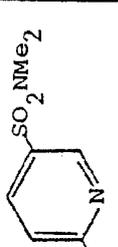
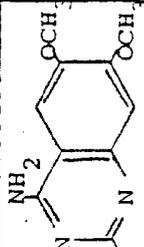
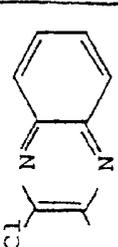
Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich Beispiel 8 hergestellt, d.h. nach folgender Umsetzung:



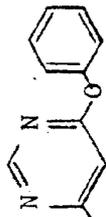
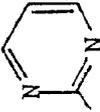
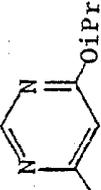
und wurden in der angegebenen Form charakterisiert:

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
37		-SMe	EtOH	Et ₃ N	3 h	Hemihydrat	218 (d)	51.7 (51.7)	5.0 5.1	10.3 10.5)
38		-SMe	EtOH	Et ₃ N	22 h	freie Base	225- 227	53.2 (53.4)	5.4 5.6	10.0 10.0)
39		-SMe	EtOH	Et ₃ N	24 h	Hemihydrat	142- 145	52.5 (52.7)	4.7 5.0	10.4 10.3)
40		-Cl	n-BuOH	Et ₃ N	36 h	freie Base	179	53.5 (53.7)	5.2 5.1	13.0 13.1)

Beisp.	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
41		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	30 h	freie Base Hemihydrat	132- 134	52.9 4.8 10.5 (52.75 5.0 10.3)
42		-NHNO ₂	n-BuOH	-	18 h	Fumarat	144- 146	52.4 4.9 8.6 (52.2 4.8 8.4)
43		-NHNO ₂	BuOH	-	18 h	freie Base	201	56.3 4.7 7.7 (56.0 4.8 8.1)
44		-NHNO ₂	BuOH	-	18 h	freie Base	205- 206	56.65 4.9 11.0 (56.7 4.8 11.4)

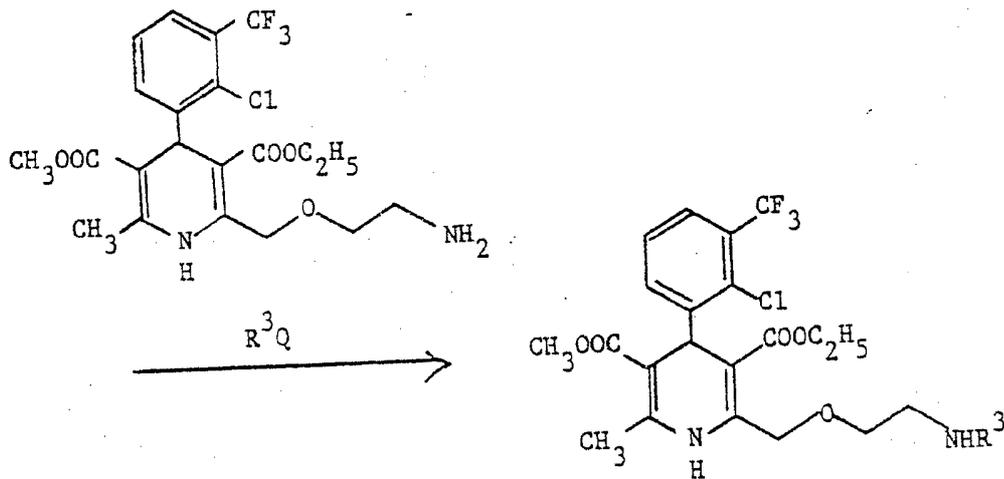
Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
45		Cl	BuOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	177.5- 178.5	51.7 (52.0)	5.1 5.1	8.5 8.4)
46		Cl	BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	32 h	Sesquihydrat	182- 183.5	51.7 (51.9)	5.3 5.7	7.9 8.1)
47		Cl	EtOH	Et ₃ N	66 h	freie Base	101- 104	51.55 (51.7)	5.3 5.1	9.0 9.0)
48		Cl	BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	18 h	freie Base	190	55.6 (55.7)	5.2 5.15	10.6 10.8)
49		Cl	EtOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	101- 103	55.2 (55.5)	4.6 5.0	9.00 9.25)

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)
								C H N
50		Cl	EtOH	Et ₃ N	17 h	freie Base	148- 150	53.5 5.0 10.4 (53.6 4.9 10.4)
51		Cl	EtOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	111- 112	51.6 4.3 10.2 (51.9 4.5 10.1)
52		Cl	EtOH	Et ₃ N	18 h	freie Base	113- 115	51.8 4.6 10.0 (51.9 4.5 10.1)
53		Cl	EtOH	Et ₃ N	4 h	freie Base	110	51.7 4.5 9.9 (51.9 4.5 10.1)
54		Cl	BuOH	Et ₃ N	48 h	freie Base	162- 164	56.8 4.8 9.2 (57.0 5.3 9.2)

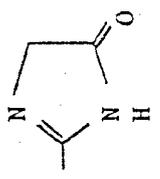
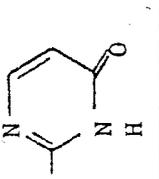
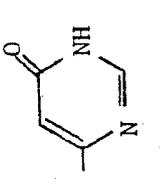
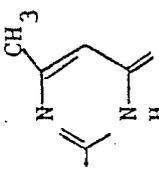
Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
55		Cl	BuOH	Et ₃ N	10 h	freie Base	146- 148	58.4 (58.7)	5.0 4.9	9.3 9.1)
56		Cl	BuOH	Et ₃ N	7 h	freie Base	158- 160	55.5 (55.3)	5.0 5.0	10.9 10.75)
57		Cl	BuOH	Et ₃ N	17 h	freie Base	137- 139	55.8 (56.0)	5.7 5.6	9.8 9.7)

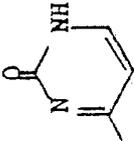
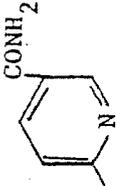
Beispiele 58 - 63

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich Beispiel 8 hergestellt, d.h. nach der folgenden Reaktion:



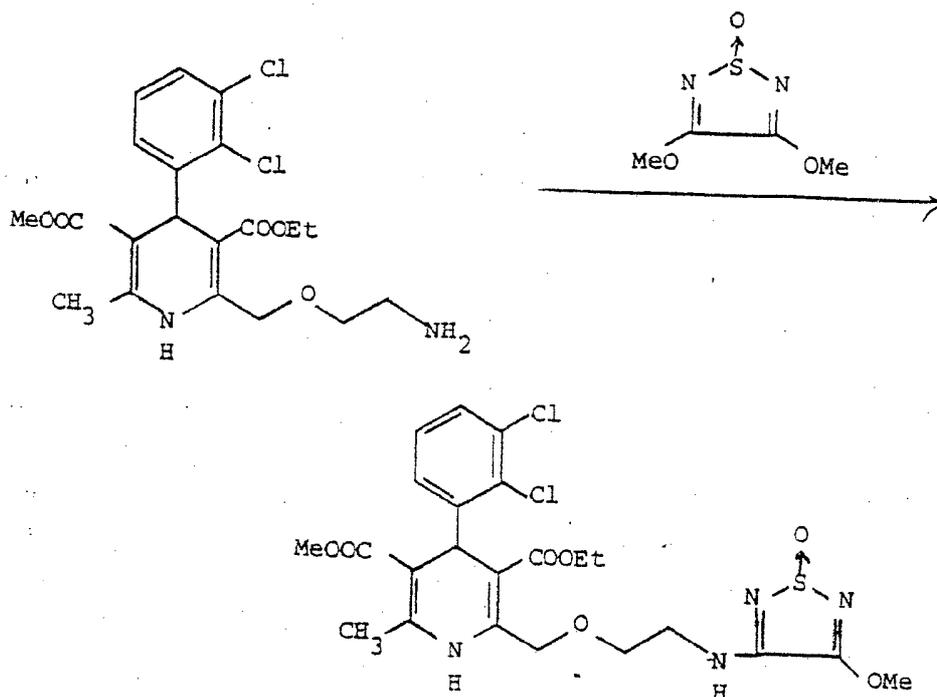
und wurden in der angegebenen Form charakterisiert:

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
58		-SMe	EtOH	Et ₃ N	4 h	Hemihydrat	206- 208	50.4 (50.75) 4.7 4.8 9.7 9.9
59		-SMe	EtOH	-	24 h	freie Base	139- 140	52.6 (52.6) 4.6 4.6 9.85 9.8
60		-Cl	n-BuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	24 h	freie Base	135- 136	52.3 (52.6) 4.6 4.6 9.7 9.8
61		-NH.NO ₂	n-BuOH	-	18 h	freie Base	147- 149	53.5 (53.4) 5.2 4.8 9.4 9.6

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
62		-SMe	n-BuOH	-	72 h	freie Base	128- 130	52.2 (52.6)	4.7 4.6	9.9 9.8)
63		-Cl	DMF	-	24 h	HCl·½H ₂ O	175	50.4 (50.5)	4.5 4.7	8.2 8.7)

Beispiel 64

3- { 2- [4- { 2,3-Dichlorphenyl } - 3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-
carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethylamino } -
4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid



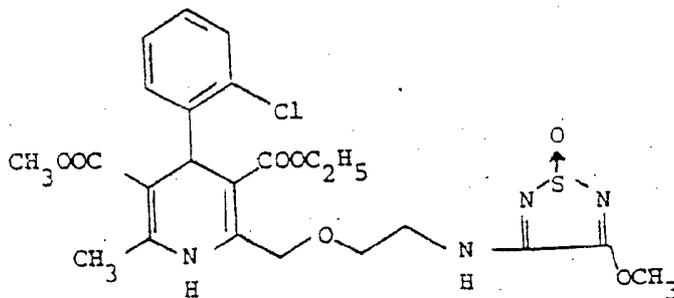
2- [2-Aminoethoxymethyl] - 3-ethoxycarbonyl-4- (2,3-dichlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (0,5 g) und 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,2 g) wurden in Methanol (15 ml) gelöst und 14 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu einem Öl eingengt, das in Ethylacetat verrieben wurde, um die Titelverbindung als Feststoff zu ergeben, Ausbeute 0,14 g, Schmp. 183-185°.

Analyse für $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_7S$, %:

gef.: C 48,1 H 4,6 N 9,4
ber.: C 48,15 H 4,55 N 9,75

Beispiel 65

Die folgende Verbindung, Schmp. 158-160°, wurde ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, ausgehend von dem entsprechenden (2-Chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin und 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid. Die Reaktionszeit war 18 h und das Lösungsmittel Methanol:

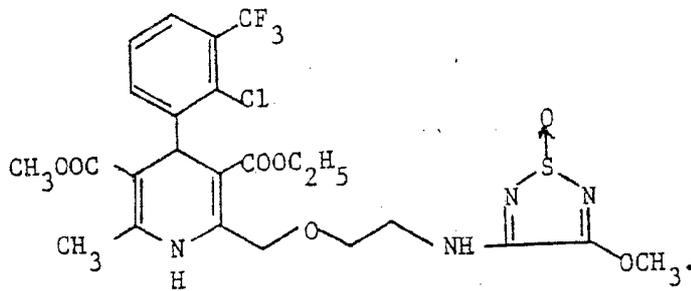


Analyse für $C_{23}H_{27}ClN_4O_7S$, %:

gef.: C 52,0 H 5,4 N 10,1
ber.: C 51,25 H 5,0 N 10,4

Beispiel 66

Die folgende Verbindung, Schmp. 139-141°, wurde ähnlich Beispiel 64 hergestellt, ausgehend von dem entsprechenden (2-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-1,4-dihydropyridin und 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid. Die Reaktionszeit war 18 h und das Lösungsmittel Methanol:



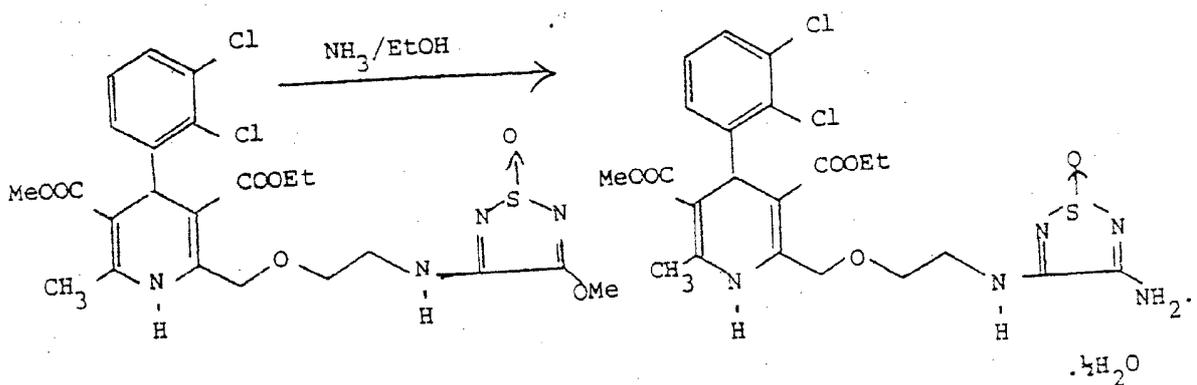
Analyse für $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_7S$, %:

gef.: C 47,3 H 4,4 N 9,4

ber.: C 47,5 H 4,3 N 9,2

Beispiel 67

3-{2-[(4-{2,3-Dichlorphenyl}-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid-Hemihydrat



3-{2-[(4-{2,3-Dichlorphenyl}-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,3 g) wurde in ethanoli-

schem Ammoniak (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu einem Öl eingeengt, das mit Ethylacetat verrieben wurde, um die Titelverbindung als Feststoff zu ergeben, Ausbeute 0,15 g, Schmp. 135°.

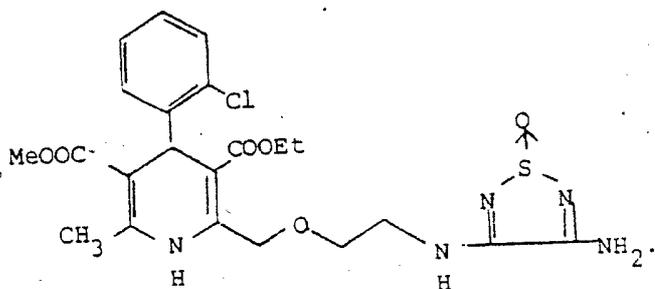
Analyse für $C_{22}H_{25}Cl_2N_5O_6S \cdot 1/2 H_2O$, %:

gef.: C 46,6 H 4,6 N 12,1

ber.: C 46,6 H 4,6 N 12,3.

Beispiel 68

Die folgende Verbindung, Schmp. 130°, wurde ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, ausgehend von der entsprechenden 2-Chlorphenyl-Verbindung und Ammoniak/EtOH. Die Reaktionszeit war 1,5 h:



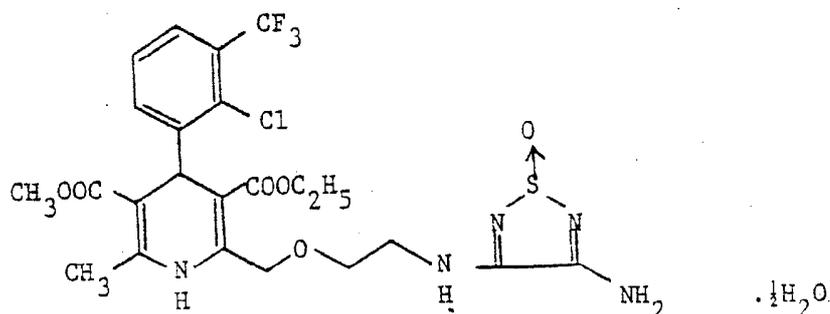
Analyse für $C_{22}H_{26}ClN_5O_6S$, %:

gef.: C 50,4 H 5,3 N 13,3

ber.: C 50,4 H 5,0 N 13,4.

Beispiel 69

Die folgende Verbindung, Schmp. 142-145°, wurde ähnlich Beispiel 67 hergestellt, ausgehend von der entsprechenden 2-Chlor-3-trifluormethylphenyl-Verbindung und Ammoniak/Ethanol. Die Reaktionszeit war 1 h:



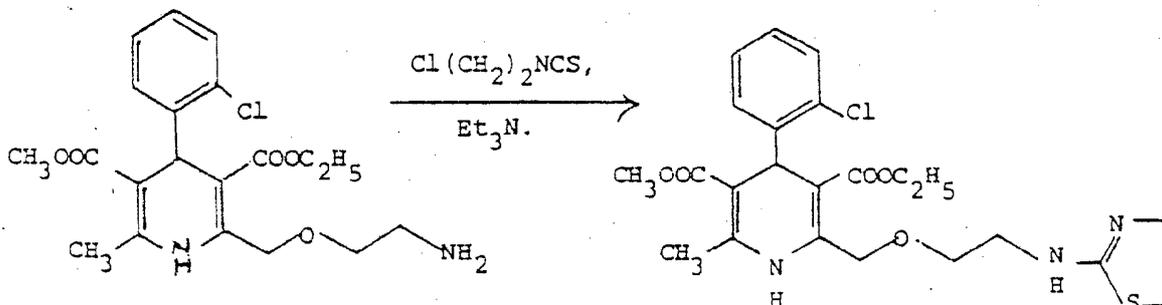
Analyse für $C_{23}H_{25}ClF_3N_5O_6S \cdot 1/2 H_2O$, %:

gef.: C 45,6 H 4,5 N 11,6

ber.: C 46,0 H 4,4 N 11,65.

Beispiel 70

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(2-thiazolin-2-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



2-[2-Aminoethoxymethyl]-3-ethoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (0,5 g), Triethylamin (0,3 ml) und 2-Chlorethylisothiocyanat (0,16 ml) wurden in

Methylenchlorid (5 ml) gelöst und das Gemisch zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann mit Wasser (5 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und zu einem Harz eingengt. Chromatographie des Harzes an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Eluieren zunächst mit Toluol, dann mit Chloroform mit einer Spur Methanol, ergab die Titelverbindung, die aus Ether umkristallisiert wurde, Ausbeute 0,102 g, Schmp. 145-147°.

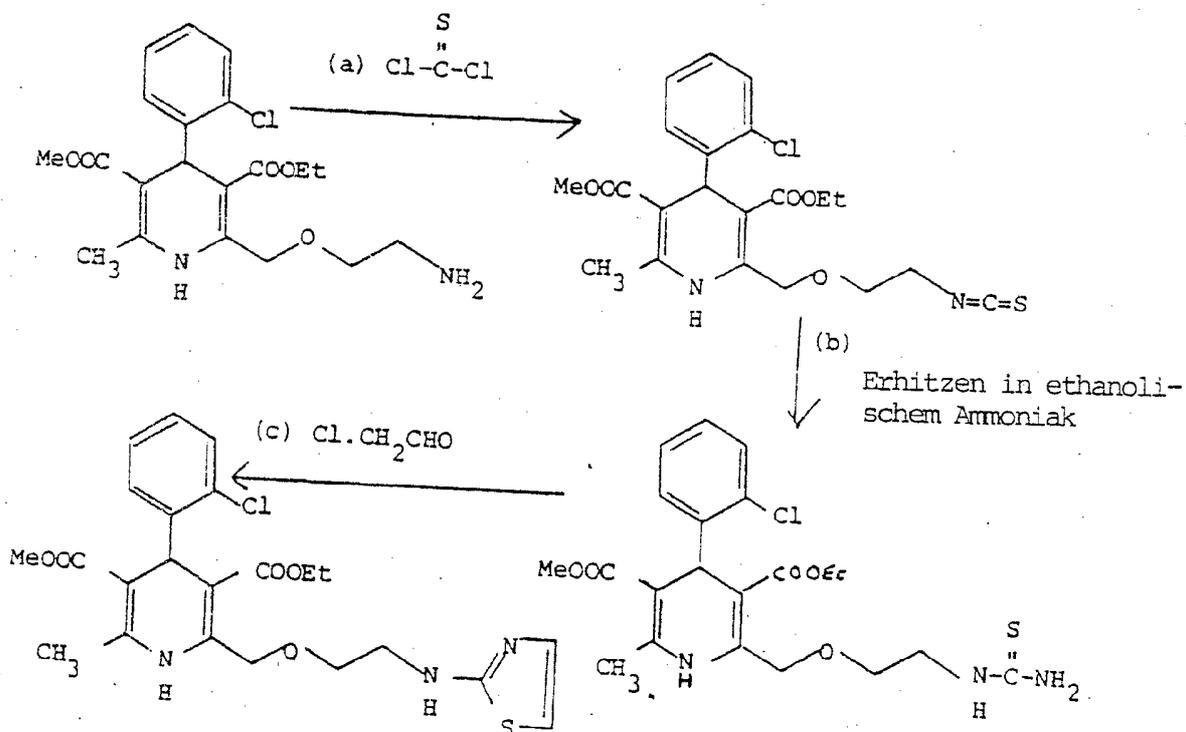
Analyse für $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, %:

gef.: C 55,6 H 5,75 N 8,3

ber.: C 55,6 H 5,75 N 8,3.

Beispiel 71

4-(2-Chlor-phenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(thiazol-2-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



(a) Thiophosgen (0,9 ml) wurde zu einem gerührten Gemisch von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-3-ethoxycarbonyl-4-(2-chlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (4,08 g) und gepulvertem Calciumcarbonat (3 g) in Methylenchlorid (25 ml) und Wasser (35 ml) gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und zwischen 2 n Salzsäure und Methylenchlorid verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, (über Na_2CO_3) getrocknet, filtriert und zum Zwischenstufen-Isothiocyanat, einem Feststoff, eingeeengt.

Dieser Feststoff wurde direkt in der nächsten Stufe der Umsetzung ohne weitere Reinigung eingesetzt.

(b) Das Isothiocyanat aus Teil (a) (4 g) wurde in ethanolischer Ammoniaklösung 2,5 h erwärmt. Der anfallende Niederschlag wurde filtriert und aus Ethanol/Methylenchlorid (5:1) umkristallisiert, um den Zwischenstufen-Thioharnstoff zu ergeben, Ausbeute 3,8 g, Schmp. $203,5 - 204,5^\circ$.

Analyse für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}$, %:

gef.:	C 53,3	H 5,5	N 8,6
ber.:	C 53,8	H 5,6	N 8,9.

(c) Der Thioharnstoff aus Teil (b) (0,2 g) und Chloracetaldehyd (0,1 g) wurden in einem 1:1-Gemisch aus Chloroform/Methanol gelöst und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abdampfen des Lösungsmittels hinterließ ein Öl, das mit Toluol (10 ml) versetzt wurde. Nach Entfernen des Toluols durch Abdampfen wurde der Rückstand an Siliciumdioxid ("Kieselgel 60H" (Warenzeichen)) chromatographiert. Elution mit Toluol, Ethylacetat und schließlich Ethylacetat/1 % Methanol lieferte einen weißen Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 0,075 g, Schmp. 134° .

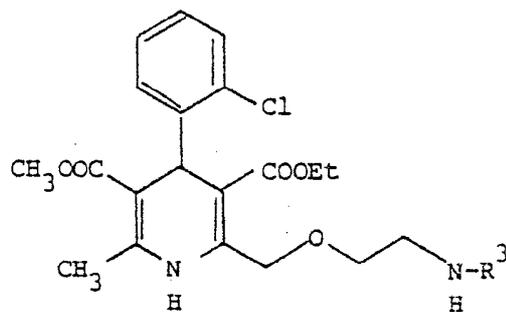
Analyse für $C_{23}H_{26}ClN_3O_5S$, %:

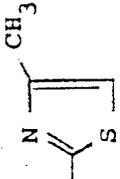
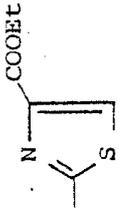
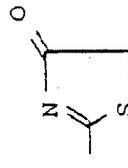
gef.: C 56,0 H 5,4 N 8,4

ber.: C 56,15 H 5,3 N 8,5.

Beispiele 72 - 74

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich der in Teil (c) des vorhergehenden Beispiels beschriebenen Methode hergestellt, ausgehend von dem gleichen Zwischenstufen-Thioharnstoff und $ClCH_2COCH_3$, $BrCH_2COCOOEt$ bzw. $BrCH_2COOEt$.



Beispiel	R ³	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)
					C H N
72		5:1:0.5 CH ₂ Cl ₂ : MeOH: Et ₃ N	3 h Rückfluß- temp.	147°	56.7 5.75 8.05 (56.95 5.6 8.3)
73		10:1:0.5 CHCl ₃ : MeOH: Et ₃ N	18 h Raum- temp.	129- 131°	55.3 5.75 7.15 (55.35 5.35 7.45)
74		100:1: CH ₂ Cl ₂ : Et ₃ N	12 h Raum- temp.	160- 162°	54.1 5.2 8.1 (54.4 5.2 8.3)

Die Titelverbindung, Schmp. 204-205^o, wurde nach einer Methode ähnlich der in Beispiel 74 hergestellt, aber ausgehend von dem entsprechenden (2,3-Dichlorphenyl)-1,4-dihydropyridin. Die Reaktionsbedingungen waren die gleichen:

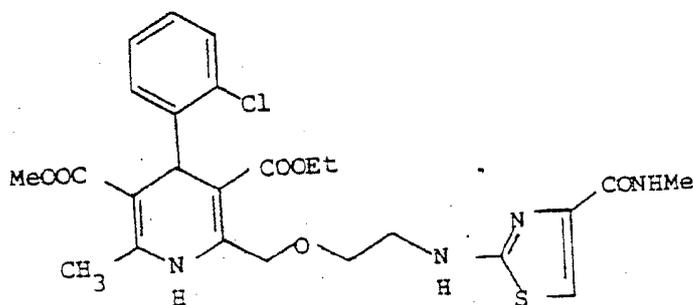
Analyse für C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆S, %:

gef.: C 51,2 H 4,7 N 7,7

ber.: C 50,9 H 4,65 N 7,75.

Beispiel 77

4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(4-[N-methylcarbamoyl]-thiazol-2-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



Das Esterprodukt von Beispiel 73 (0,1 g) wurde in einer 33%igen Lösung von Methylamin in Ethanol (10 ml) gelöst und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und dann kurz auf einem Dampfbad erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) chromatographiert. Elution mit Toluol und dann 1:2 Toluol/Ethylacetat lieferte einen Feststoff, der aus Ether umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 52 mg, Schmp. 120^o.

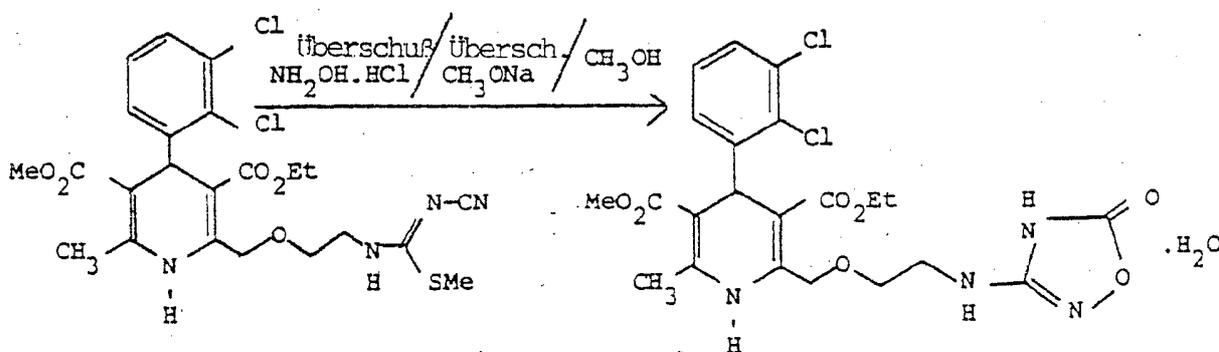
Analyse für $C_{25}H_{29}ClN_4O_6S$, %:

gef.: C 54,35 H 5,3 N 10,2

ber.: C 54,7 H 5,3 N 10,2.

Beispiel 78

2-[2-(4,5-Dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylamino)ethoxy-
methyl]-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-
carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Monohydrat



N-{2-[4-{2,3-Dichlorphenyl}-3-ethoxycarbonyl-5-methoxy-carbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyrid-2-yl)methoxy]ethyl}-N'-cyano-S-methylisothioharnstoff (400 mg) wurde zu einer Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (57 mg) und Natriummethylat (44 mg) in Methanol (10 ml) gegeben und 1 h auf Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 2 m Salzsäure und wässrigem Natriumcarbonat gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde an "Merck" (Warenzeichen) J60 Siliciumdioxid unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingeeengt, Verreiben mit Ether ergab die Titelverbindung (70 mg), Schmp. 132-134°.

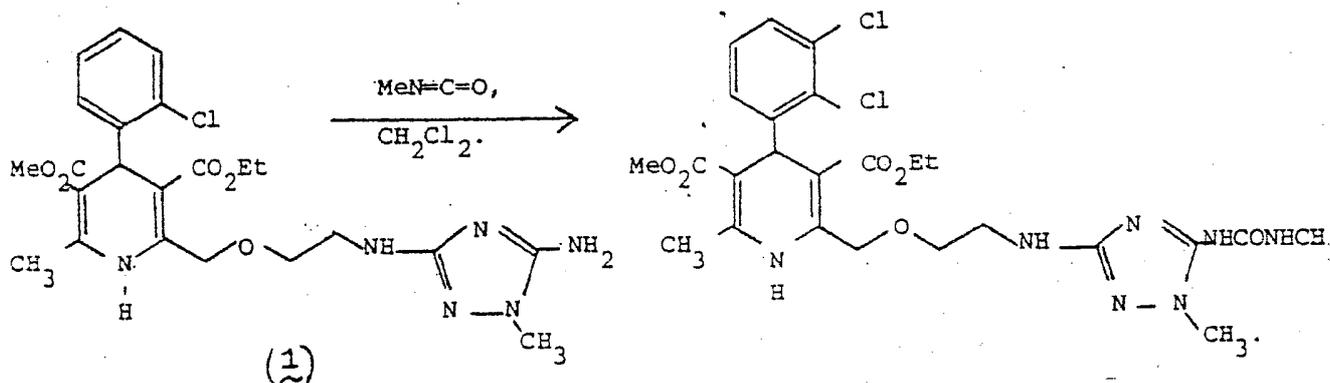
Analyse für $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_7 \cdot H_2O$, %:

gef.: C 48,45 H 4,8 N 10,3

ber.: C 48,3 H 4,9 N 10,5.

Beispiel 79

2-[2-(2-Methyl-3-{3-methylureido}-2H-1,2,4-triazol-5-ylamino)-ethoxymethyl]-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Hydrat



Eine Lösung von (1) (0,2 g, Produkt von Beispiel 4) und Methylisocyanat (0,6 ml) in Methylenchlorid (50 ml) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand an Merck (Warenzeichen) J60 Siliciumdioxid unter Elution mit 5 % Methanol in Methylenchlorid chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingengt, Verreiben mit Ethylacetat ergab die Titelverbindung (Ausbeute 0,04 g, Schmp. 110-112°).

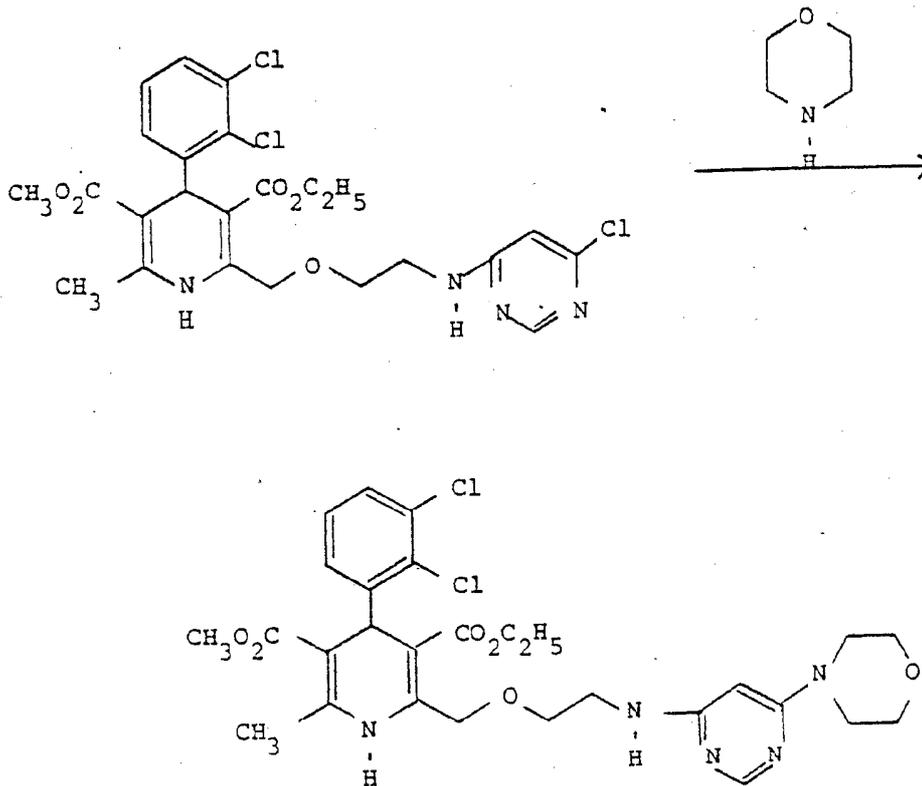
Analyse für $C_{25}H_{32}ClN_7O_6 \cdot H_2O$, %:

gef. C 51,8 H 5,9 N 16,9

ber. C 51,8 H 5,9 N 17,1.

Beispiel 80

4-(2,4-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(6-morpholinopyrimidin-4-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(6-chloropyrimidin-4-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin (0,5 g) (Produkt von Beispiel 53) und Morpholin (5 ml) wurden auf einem Dampfbad 18 h zusammen erwärmt. Der Morpholin-Überschuß wurde dann abgedampft und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, filtriert und an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingengt, Verreiben mit Ether ergab die Titelverbindung (165 mg), Schmp. 163°.

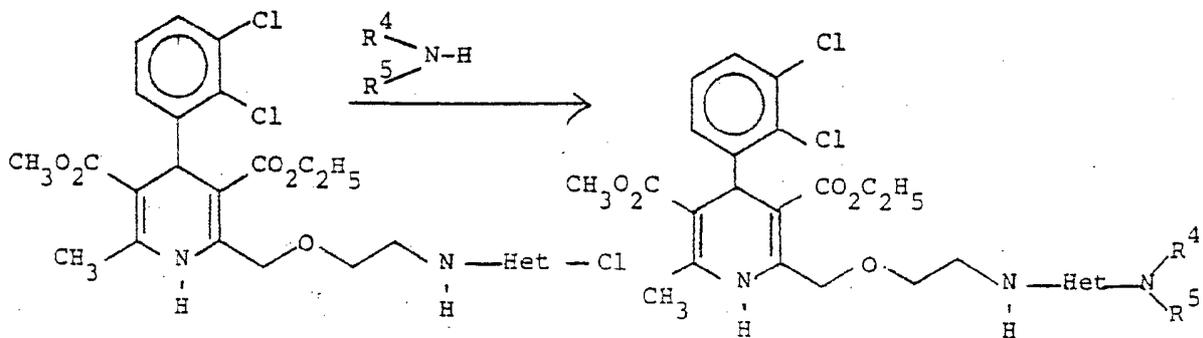
Analyse für $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_6$, %:

gef.: C 55,1 H 5,5 N 11,2

ber.: C 55,45 H 5,5 N 11,55.

Beispiele 81 - 84

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, d.h. durch folgende Reaktion:

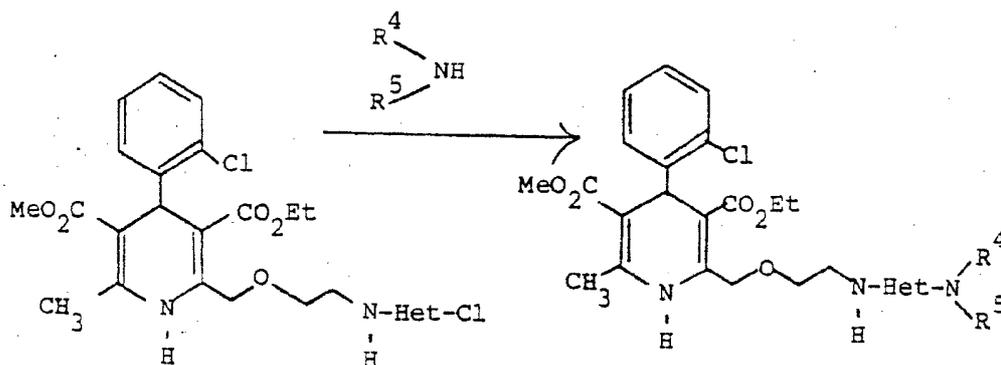


und wurden in der angegebenen Form charakterisiert:

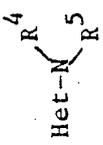
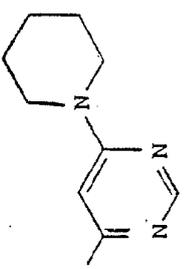
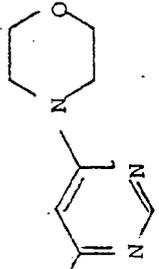
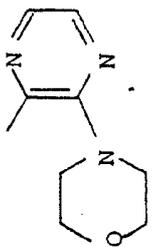
Beispiel	Het-N ⁴ ₅	Lösungs- mittel	Reaktionszeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
81		-	18 h	freie Base	168-170	56.5 5.9 13.4 (56.2 5.9 13.6)
82		-	18 h	freie Base	140-142	57.9 5.7 11.2 (57.6 5.8 11.6)
83		EtOH	18 h	freie Base	158	54.2 5.2 12.8 (54.55 5.3 12.7)
84		EtOH	30 h	freie Base	88-90	54.5 5.55 12.6 (54.55 5.3 12.7)

Beispiele 85 - 87

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich Beispiel 80 hergestellt, d.h. durch folgende Reaktion:

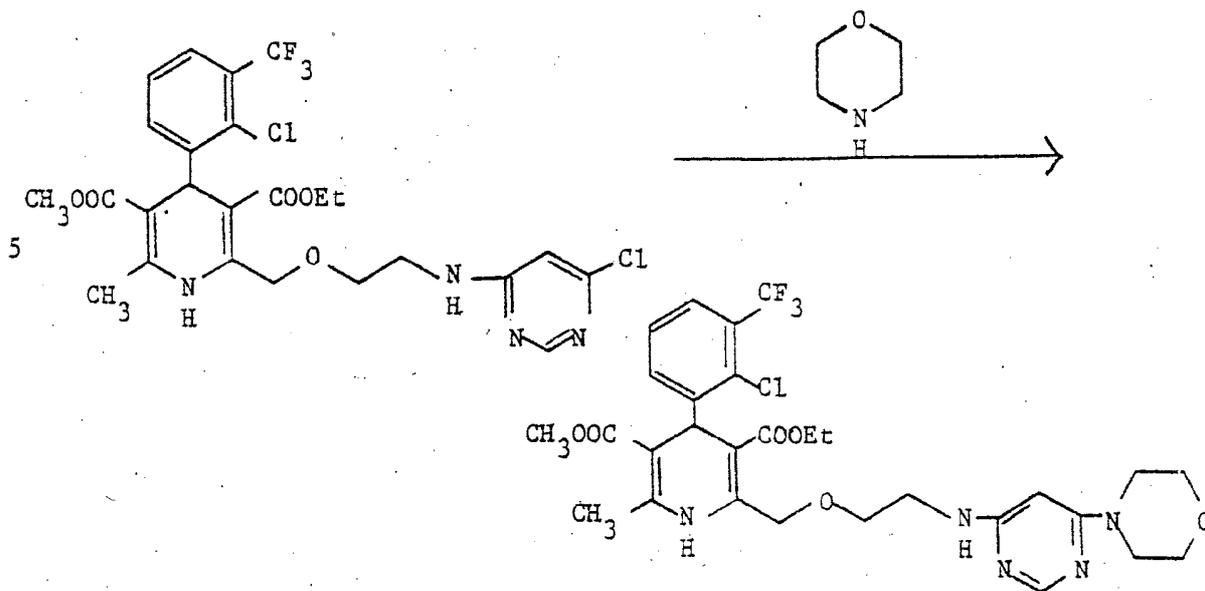


und wurden in der angegebenen Form charakterisiert:

Beispiel	Het-N ⁴ ₅ 	Lösungs- mittel	Reaktionszeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
85		-	18 h	Hydrat	147	59.4 6.4 11.8 (59.2 6.5 11.9)
86		-	20 h	Hemi-fumarat Hemi-hydrat.	171	56.4 5.8 10.95 (56.3 5.75 11.3)
87		-	18 h	freie Base	133-134	58.45 6.0 12.4 (58.8 6.0 12.2)

Beispiel 88

4-(2-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(6-morpholino-pyrimidin-4-ylamino)-ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



4-(2-Chlor-3-trifluormethylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(6-chlorpyrimidin-4-ylamino)-ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin wurde ähnlich der Arbeitsweise des Beispiels 53 aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt und ungereinigt mit Morpholin nach einer Arbeitsweise ähnlich der des Beispiels 80 zur Titelverbindung umgesetzt, Schmp. 117-118°.

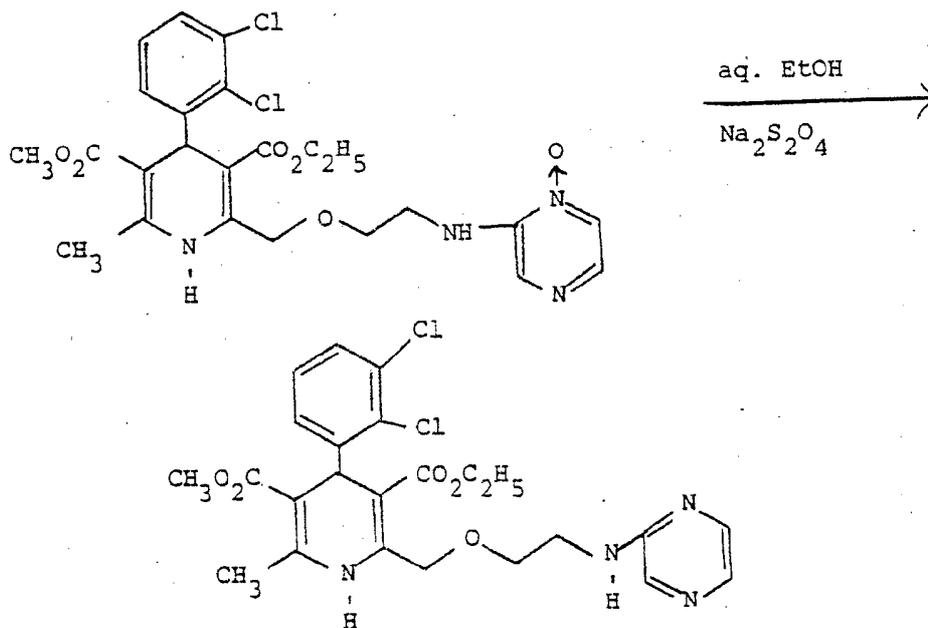
Analyse für $C_{29}H_{33}ClF_3N_5O_6$, %:

gef.: C 54,0 H 5,6 N 10,7

ber.: C 54,4 H 5,2 N 10,9.

Beispiel 89

4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(pyrazin-2-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



Das N-Oxid von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-(pyrazin-2-ylamino)ethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin (0,35 g) (Produkt des Beispiels 50) wurde auf einem Dampfbad in 50% wässrigem Ethanol (15 ml) erwärmt, dem Natriumdithionit (2 g) portionsweise über 1,5 h zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann weitere 1,5 h erwärmt, bevor das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingengt. Chromatographie an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ether ergab ein Öl, das die Titelverbindung liefert, wenn mit Diisopropylether verrieben, Ausbeute 134 mg, Schmp. 113°.

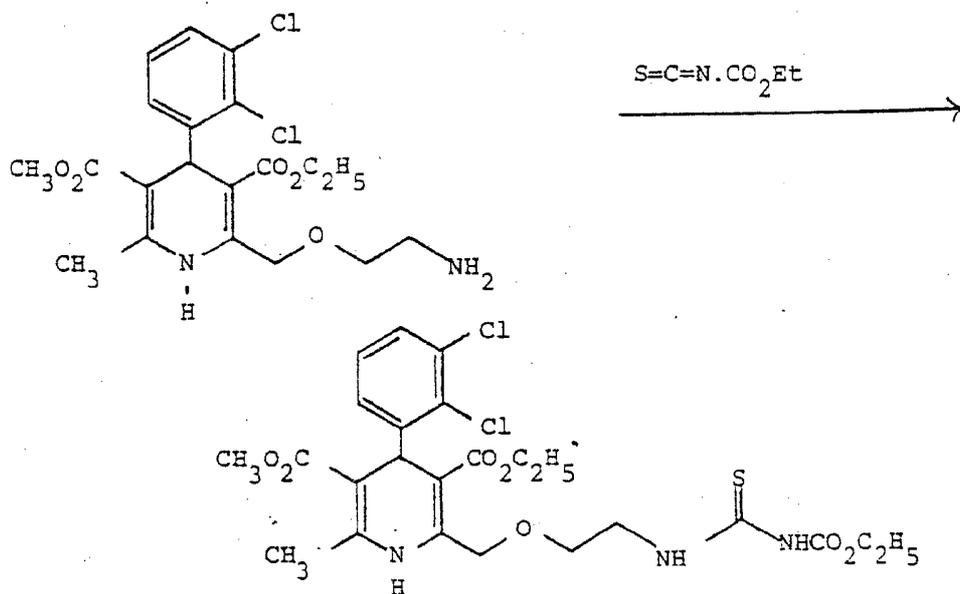
Analyse für $C_{24}H_{26}Cl_2N_4O_5$, %:

gef.: C 55,2 H 4,9 N 10,6

ber.: C 55,3 H 5,0 N 10,75.

Beispiel 90

(A) Herstellung von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-[2-(3-ethoxycarbonylthioharnstoff)ethoxymethyl]-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



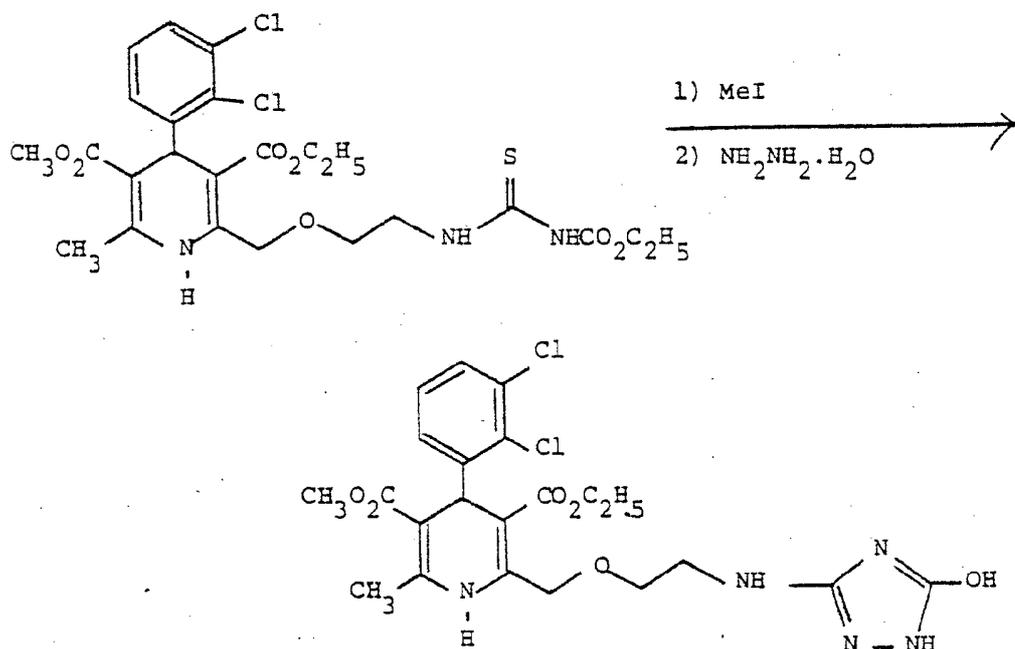
Zu einer Suspension von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (4,43 g) in trockenem Chloroform (50 ml) wurde eine Lösung von Ethoxycarbonylisothiocyanat (1,31 g) in trockenem Chloroform (25 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Ether verrieben wurde, um einen Feststoff zu liefern, der aus Diisopropylether umkristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 2,6 g, Schmp. 144° .

Analyse für $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_7S$, %:

gef.: C 50,6 H 5,2 N 7,0

ber.: C 50,2 H 5,1 N 7,3.

(B) Herstellung von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-[2-(5-hydroxy-1H-1,2,4-triazol-3-ylamino)ethoxymethyl]-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Hydrat



Zu einer Suspension von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-[2-(3-ethoxycarbonylthioureido)ethoxymethyl]-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (0,25 g) in trockenem Tetrahydrofuran (THF) (5 ml) wurde Natriumhydrid (0,02 g) gegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von Methyljodid (0,07 g) in trockenem THF (5 ml) zuge tropft und über Nacht weiter gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und gewaschen (wässrige NaCl), getrocknet (MgSO_4), filtriert und zu einem gelben Öl (150 mg) eingeeengt. Das Öl wurde in Isopropanol (5 ml), das Hydrazinhydrat (0,06 g) enthielt, gelöst und 2 Tage auf Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde dann eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen

und gewaschen (wässrige NaHCO_3), getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde dann an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat/Methanol (1%ige Erhöhungen bis zu 20 % Methanol) chromatographiert. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und aus Ethylacetat umkristallisiert, um die Titelverbindung zu liefern, Ausbeute 0,048 g, Schmp. 158° .

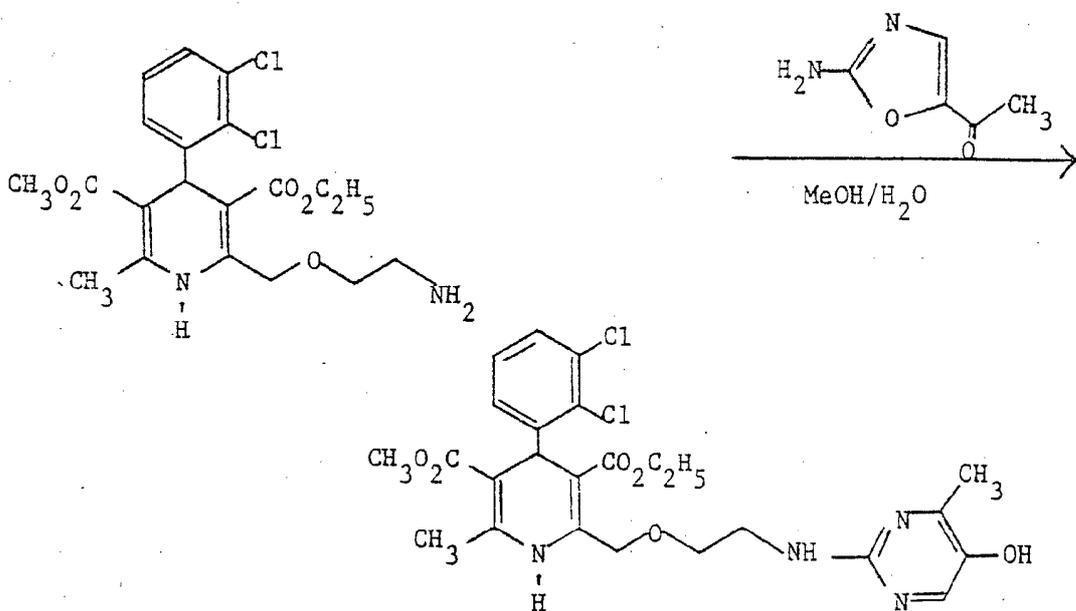
Analyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$, %:

gef.: C 48,5 H 4,8 N 13,0

ber.: C 48,5 H 5,0 N 12,9.

Beispiel 91

(A) Herstellung von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-2-[2-(5-hydroxy-4-methylpyrimidin-2-ylamino)ethoxymethyl]-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



Ein Gemisch von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-3-ethoxycarbonyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (3,6 g) und 5-Acetyl-2-amino-oxazol (0,5 g) in Methanol (2 ml) und Wasser (3 ml) wurde auf einem Dampfbad 24 h erwärmt. Das Gemisch wurde dann zur Trockne eingengt und der

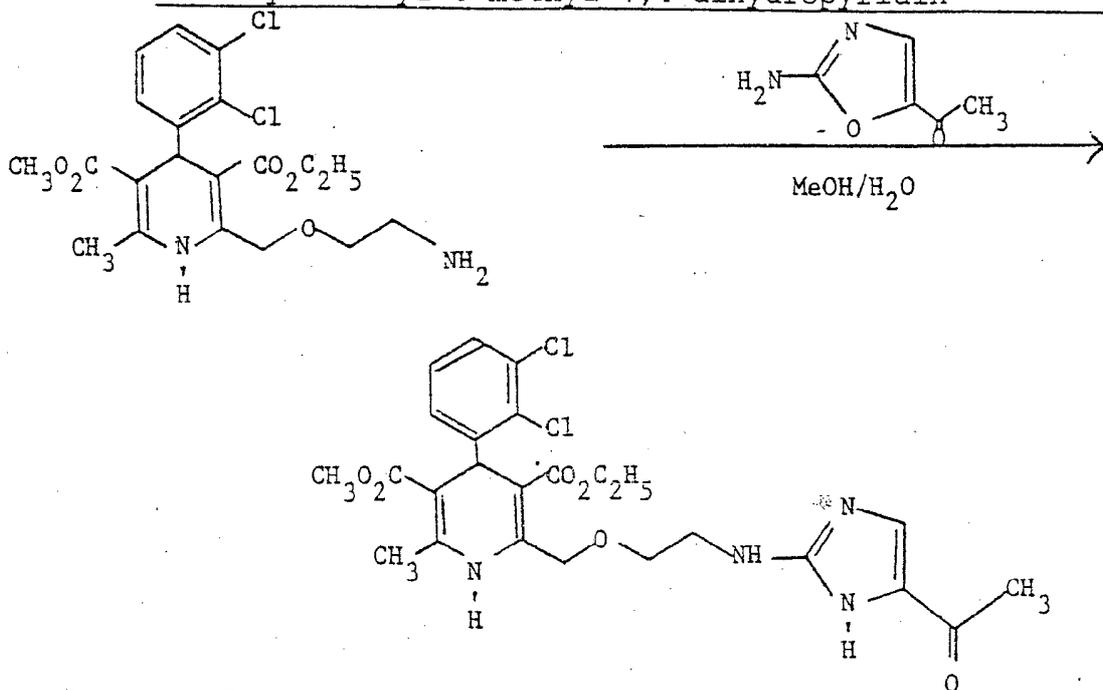
Rückstand an Siliciumdioxid "Kieselgel 60H" (Warenzeichen) unter Elution mit Ethylacetat chromatographiert. Die produkt-haltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingengt und der Rückstand mit Ether verrieben, um die Titelverbindung zu ergeben (0,1 g), Schmp. 165°.

Analyse für $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_6$, %:

gef.: C 54,3 H 5,2 N 10,2

ber.: C 54,45 H 5,1 N 10,2.

(B) Herstellung von 2-[2-(4-Acetylimidazol-2-ylamino)ethoxymethyl]-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



Aus der gleichen Reaktion, wie in Teil (A) beschrieben, wurde anschließend ein zweites, polareres Produkt aus der Chromatographiesäule mit Ethylacetat als Elutionsmittel eluiert. Die Fraktionen, die dieses zweite Produkt enthielten, wurden vereinigt, eingengt und der Rückstand erneut in Methylenechlorid gelöst, mit verdünnter Salzsäure, dann mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, um die Titelverbindung (0,14 g), Schmp. 177°, zu ergeben.

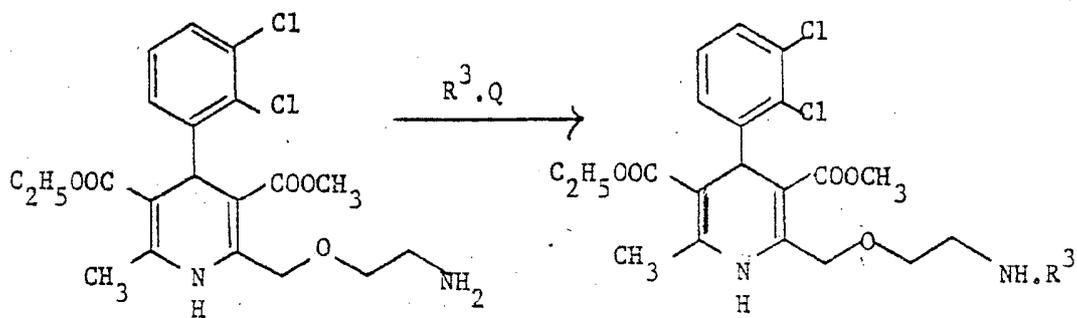
Analyse für $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_6$, %:

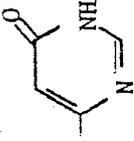
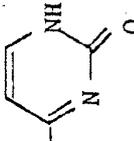
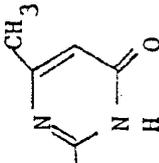
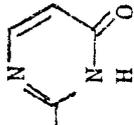
gef.: C 54,6 H 5,5 N 9,9

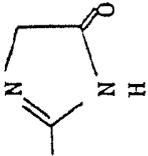
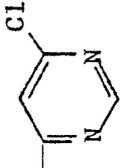
ber.: C 54,45 H 5,1 N 10,2.

Beispiele 92-97

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich der Arbeitsweise des Beispiels 8 hergestellt, d.h. durch folgende Reaktion:

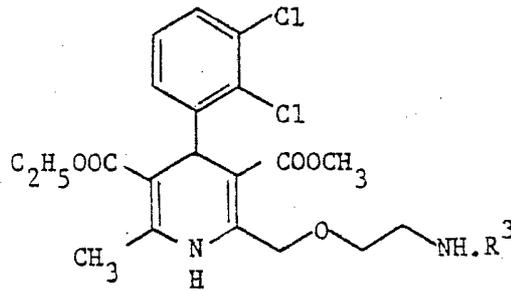


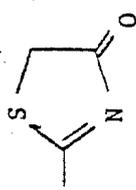
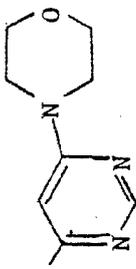
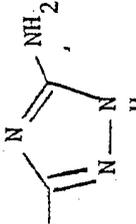
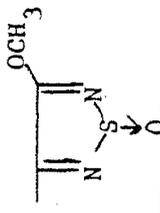
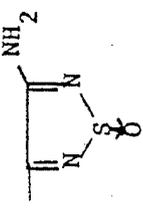
Beisp.	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
								C	H	N
92		Cl	nBuOH	4-Dimethyl- amino- pyridin	24 h	freie Base Hemi-hydrat	139- 141	53.15 (52.75)	5.1 5.0	10.6 10.25)
93		Cl	nBuOH	Et ₃ N	33 h	Hemi-fumarat	197- 199	52.4 (52.4)	4.9 4.7	9.3 9.4)
94		-NHNO ₂	EtOH	-	18 h	freie Base Sesqui-hydrat	222	51.6 (51.9)	5.4 5.4	9.7 9.4)
95		-SMe	EtOH	-	18 h	Hydrochlorid	203- 205	50.0 (50.2)	4.9 4.7	9.9 9.8)

Beispiel	R ³	Q	Lösungs- mittel	Base	Reaktions- zeit	isolierte Form	Schmp. (°C)	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
96		-SMe	EtOH	Et ₃ N	17 h	Hydrochlorid Hemi-hydrat	195- 198	48.5 4.8 9.85 (48.3 4.9 9.8)
97		-Cl	EtOH	Et ₃ N	50 h	freie Base	153	51.8 4.6 9.95 (51.9 4.5 10.1)

Beispiele 98 - 102

Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich der Arbeitsweise des angegebenen Beispiels aus geeigneten Ausgangsmaterialien hergestellt:

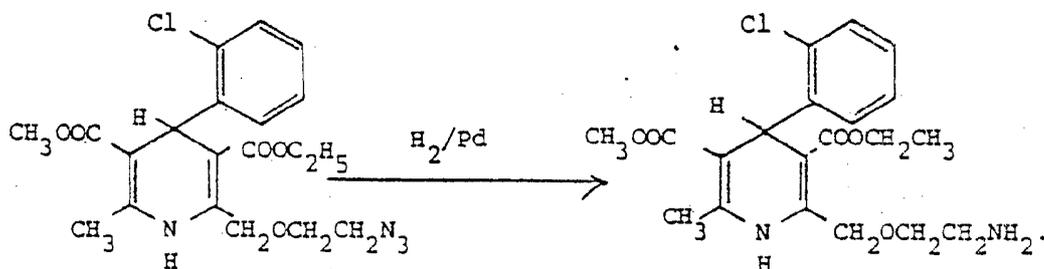


Beispiel	Hergestellt nach der Artweise des Beispiels	R ³	Schmp. (°C)	isolierte Form	Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N
98	74		194- 196	freie Base	50.7 4.8 7.7 (50.9 4.65 7.75)
99	80		167- 169	freie Base	55.5 5.6 11.4 (55.45 5.5 11.55)
100	1		173- 175	freie Base Hemihydrat	49.3 5.05 15.5 (49.4 5.1 15.7)
101	64		138- 140	freie Base Hemihydrat	48.1 4.9 9.7 (48.2 4.6 9.8)
102	67		142- 144		46.35 4.9 12.3 (46.6 4.6 12.3)

Die folgenden Herstellungen veranschaulichen die Herstellung bestimmter Ausgangsmaterialien. Alle Temperaturen sind in °C:

Herstellung 1

Herstellung von 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin-Maleat



Eine Suspension von 2-(2-Azidoethoxymethyl)-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin (103 g) in Ethanol (2,5 l) wurde 16 h bei Raumtemperatur unter einer Atmosphäre Wasserstoff in Gegenwart von 5 % Pd/CaCO₃ (40 g) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und eingeeengt und der Rückstand mit einer Lösung von Maleinsäure (22 g) in Ethanol (100 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und dann der anfallende Feststoff gesammelt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben (100 g), Schmp. 169-170,5°.

Analyse für C₂₄H₂₉ClN₂O₉, %:

gef.: C 54,82 H 5,62 N 5,46
ber.: C 54,91 H 5,57 N 5,34.

Herstellung 2

2-[2-Aminoethoxymethyl]-4-[2,3-dichlorphenyl]-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin, Schmp. 171-3^o, wurde ähnlich der vorhergehenden Herstellung aus der geeigneten Azidoverbindung hergestellt und als Hemi-fumarat-Hemihydrat charakterisiert.

Analyse für $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_5 \cdot 1/2C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$, %:

gef.: C 51,7 H 5,3 N 5,5

ber.: C 51,8 H 5,3 N 5,5.

Das Hemifumarat wurde zur freien Base, Schmp. 120-122^o, neu-tralisiert.

Herstellung 3

2-(2-Azidoethoxymethyl)-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin

Eine Lösung von 2-Azidoethanol (160 g) in Tetrahydrofuran (300 ml) wurde über 40 min zu einer Suspension von Natriumhydrid (114 g, 80 %ige Dispersion in Öl) in Tetrahydrofuran (500 ml) gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt und die eisgekühlte Lösung mit einer Lösung von Ethyl-4-chloracetoacetat (276 g) in Tetrahydrofuran (250 ml) tropfenweise über 2 h behandelt. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethanol (150 ml) verdünnt und der pH mit 4 m Salzsäure auf 6 - 7 eingestellt. Genügend Wasser wurde zugesetzt, um den vorhandenen Feststoff zu lösen, und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser (600 ml) verdünnt und eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und die wässrige Schicht zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatextrakte wurden (über $MgSO_4$) getrocknet und eingengt, um Ethyl-4-(2-azidoeth-

oxy)acetoacetat als braunes Öl zu ergeben, das sich lt. GLC als 73 % rein erwies. Ein Gemisch dieses Rohprodukts und von Ammoniumacetat (92,3 g) in Ethanol (600 ml) wurde eine Stunde auf Rückfluß erwärmt, konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen und wurde mit Methyl-2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetat (286,6 g) behandelt. Das Gemisch wurde 5,5 h auf Rückfluß erwärmt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol (1,5 l) 16 h gerührt und der anfallende Feststoff gesammelt, zweimal mit Methanol gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert, um die Titelverbindung zu ergeben (78 g), Schmp. 145-146°.

Analyse für $C_{20}H_{23}ClN_4O_5$, %:

gef.: C 55,39 H 5,37 N 13,01
ber.: C 55,23 H 5,33 N 12,88.

Herstellung 4

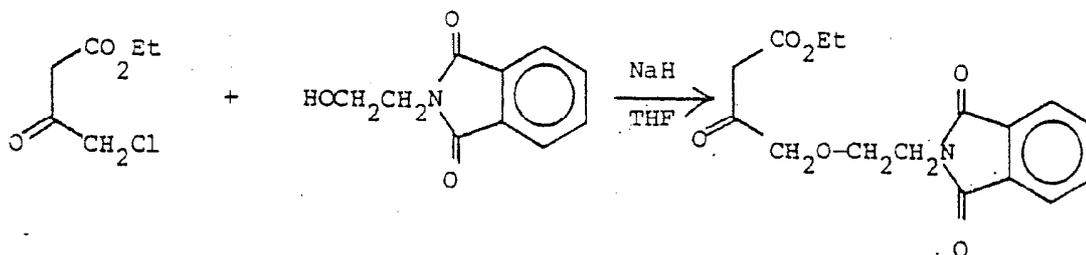
2-(2-Azidoethoxy)methyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxy-carbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin wurde nach der in Herstellung 3 beschriebenen Methode unter Verwendung von Methyl-2-(2,3-dichlorbenzyliden)acetoacetat anstelle von Methyl-2-(2-chlorbenzyliden)acetoacetat hergestellt. Das Produkt hatte einen Schmelzpunkt von 141°.

Analyse für $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_5$, %:

gef.: C 50,88 H 4,78 N 11,73
ber.: C 51,18 H 4,73 N 11,94.

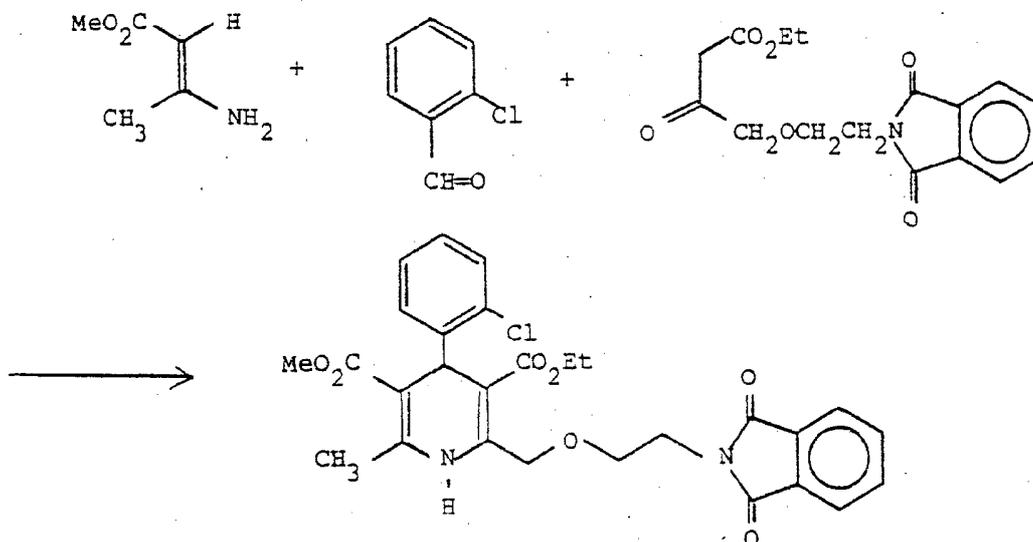
Herstellung 5

(1) Herstellung von Ethyl-4-(2-phthalimidoethoxy)acetoacetat



Zu einer Aufschlämmung von Natriumhydrid (57%ige Dispersion in Öl, 66,1 g, 1,57 Mol) in Tetrahydrofuran (500 ml), auf 0° unter Stickstoff gekühlt, wurde 2-Phthalimidoethanol (150 g, 0,785 Mol), dann Ethyl-4-chloracetoacetat (129 g, 0,785 Mol) in Tetrahydrofuran (250 ml) über 1 h gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann in ein Gemisch von 1 m Salzsäure (800 ml) und Ethylacetat (750 ml) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Der Rückstand trennte sich in zwei Schichten, und die obere Mineralölschicht wurde entfernt, um die Titelverbindung (243 g) als Rohprodukt zurückzulassen, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

(ii) Herstellung von 4-(2-Chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-phthalimidoethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



Methyl-3-aminocrotonat (72,2 g, 0,627 Mol) und 2-Chlorbenzaldehyd (88,1 g, 0,627 Mol) wurden zu einer Lösung von Ethyl-4-(2-phthalimidoethoxy)acetoacetat (200 g, 0,627 Mol) in Isopropanol (1 l) gegeben und das Gemisch 20 h auf Rückfluß erwärmt. Das Isopropanol wurde unter vermindertem Druck abgedampft und durch Essigsäure (1 l) ersetzt. Nach dem Granulieren bei 10° wurde der Feststoff gesammelt und in Methanol (300 ml) aufgeschlämmt. Der Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt und im Vakuum bei 50° getrocknet, um die Titelverbindung zu ergeben, Ausbeute 84,4 g, Schmp. 146-147°.

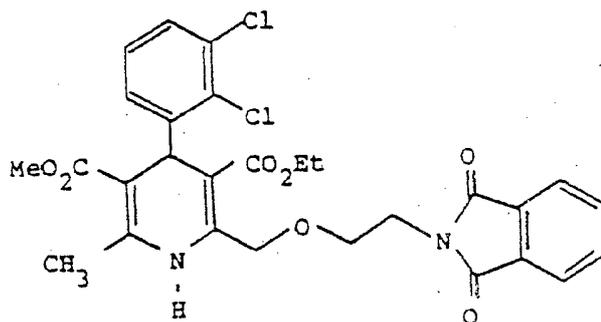
Analyse für $C_{28}H_{27}ClN_2O_7$, %:

gef.: C 62,2 H 5,0 N 5,2

ber.: C 62,4 H 5,05 N 5,2.

Herstellung 6

Die folgende Verbindung, Schmp. 148-150°, wurde ähnlich der vorhergehenden Herstellung, aber unter Verwendung des entsprechenden 2,3-Dichlorbenzaldehyds, hergestellt. Die Reaktionszeit war die gleiche:



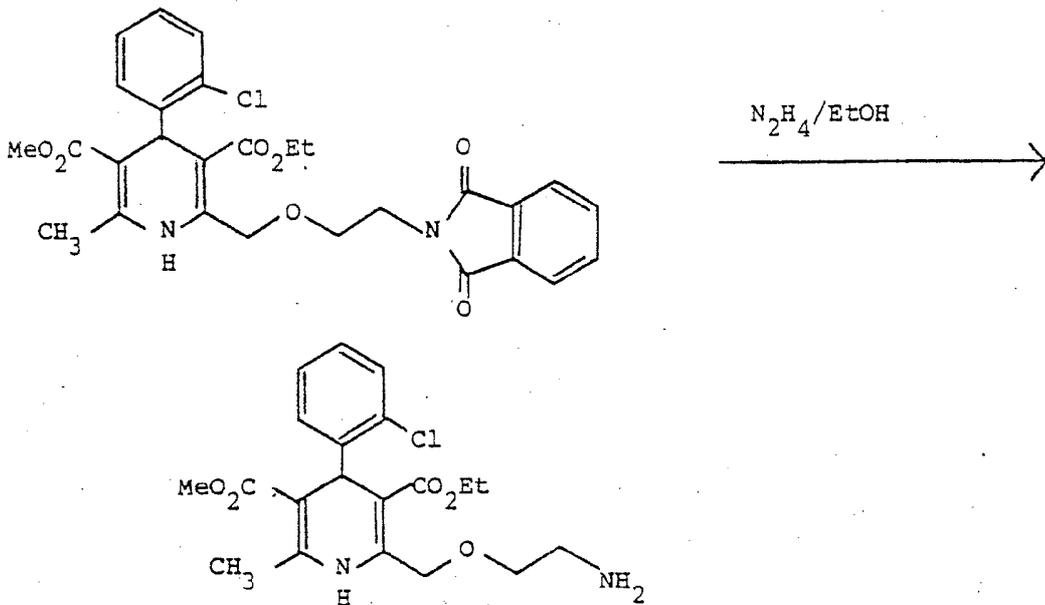
Analyse für $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_7$, %:

gef.: C 58,7 H 4,5 N 5,0

ber.: C 58,6 H 4,6 N 4,9.

Herstellung 7

Herstellung von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-~~5-methyl~~-1,4-dihydropyridinmaleat



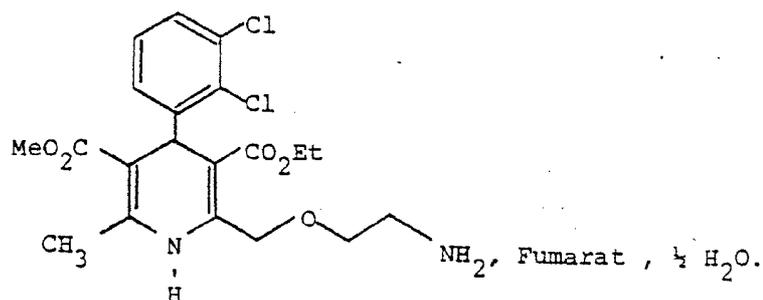
Die Phthalimido-Zwischenstufenverbindung aus der Herstellung 5 (400 g) wurde in Ethanol (6 l), das Hydrazinhydrat (111 g) enthielt, suspendiert und 2 h auf Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat zu einem gelben Öl eingengt. Dieses wurde in Methylenchlorid (6,5 l) aufgenommen, (mit H_2O) gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde in heißem, methyliertem Spiritus (1,2 l) aufgenommen und mit heißem, methyliertem Spiritus (400 ml), der Maleinsäure (86 g) enthielt, verdünnt. Nach dem Abkühlen kristallisierte die Titelverbindung als Maleat aus, Ausbeute 303 g, Schmp. $169-171^\circ$.

Analyse für $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$, %:

gef.:	C 54,8	H 5,55	N 5,3
ber.:	C 54,9	H 5,6	N 5,3.

Herstellung 8

Die folgende Verbindung, Schmp. 171-173^o, wurde ähnlich der vorhergehenden Herstellung, aber ausgehend von der entsprechenden 2,3-Dichlorphenyl-Verbindung, hergestellt:



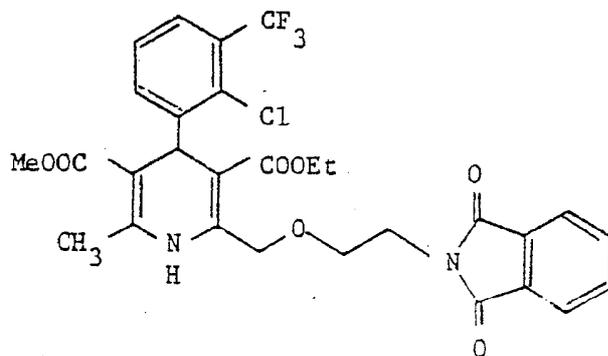
Analyse für C₂₀H₂₄Cl₂N₂O₅ · C₄H₄O₄ · 1/2 H₂O, %:

gef.: C 51,55 H 5,3 N 5,4

ber.: C 51,5 H 5,05 N 5,0.

Herstellung 9

Die folgende Verbindung, Schmp. 179^o, wurde ähnlich Herstellung 5, aber unter Verwendung des entsprechenden 2-Chlor-3-trifluor-methylbenzaldehyds in Stufe (ii), hergestellt. Die Reaktionszeit war die gleiche:



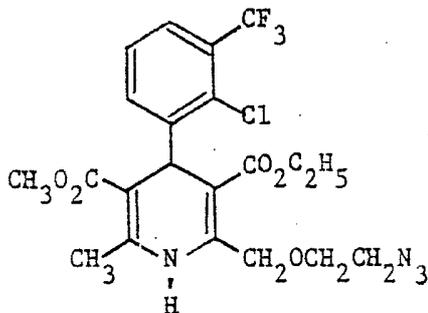
Analyse für $C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_7$, %:

gef.: C 57,2 H 4,45 N 4,8

ber.: C 57,4 H 4,3 N 4,6.

Herstellung 10

Herstellung von 2-(2-Azidoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-trifluor-
methylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-
dihydropyridin



Die Titelverbindung, Schmp. 143-145^o, wurde ähnlich der in der
Herstellung 3 beschriebenen Methode, aber unter Verwendung des
entsprechenden 2-Chlor-3-trifluormethylbenzaldehyds, herge-
stellt. Die Reaktionszeit war die gleiche:

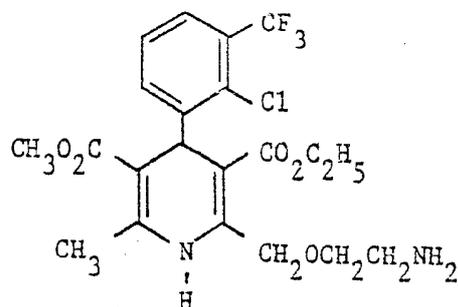
Analyse für $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_5$, %:

gef.: C 50,2 H 4,4 N 11,3

ber.: C 50,15 H 4,4 N 11,1.

Herstellung 11

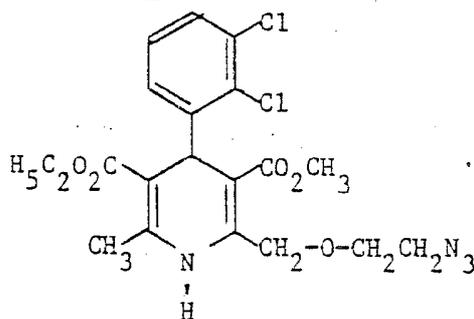
Herstellung von 2-[2-Aminoethoxymethyl]-4-(2-chlor-3-tri-
fluormethylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-
1,4-dihydropyridin



Die Titelverbindung wurde durch katalytische Hydrierung der Azidoverbindung der Herstellung 10 nach der in der Herstellung 1 beschriebenen Methode hergestellt. Diese Verbindung wurde durch NMR- und IR-Analyse als mit dem Produkt der Herstellung 13 identisch bestätigt.

Herstellung 12

Herstellung von 2-(2-Azidoethoxymethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-methoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin



Die Titelverbindung, Schmp. 126^o, wurde ähnlich der in der Herstellung 3 beschriebenen Methode, aber unter Verwendung von Methyl-4-bromacetoacetat anstelle von Ethyl-4-chloracetoacetat, hergestellt, was Methyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetat anstelle von Ethyl-4-(2-azidoethoxy)acetoacetat ergab. Die anderen Bedingungen waren die gleichen:

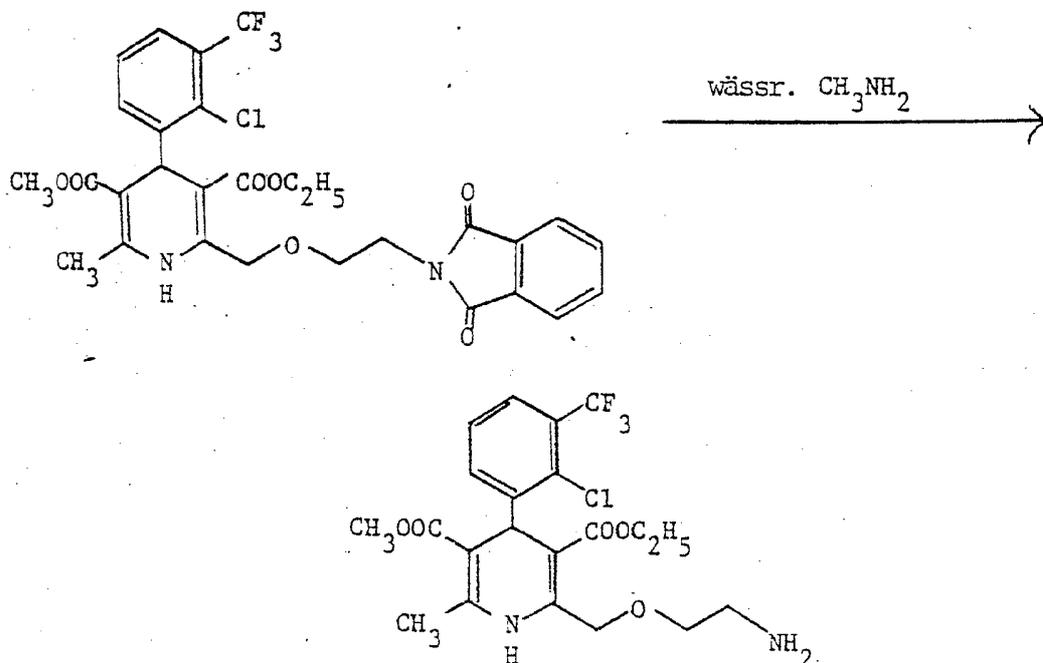
Analyse für $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_5$, %:

gef.: C 51,3 H 4,7 N 12,1

ber.: C 51,2 H 4,7 N 11,9.

Herstellung 13

Herstellung von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2-chlor-3-tri-
fluormethylphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-^{6-methyl}-1,4-
dihydropyridin



Die Phthalimido-Zwischenstufenverbindung der Herstellung 9 (2,8 g) wurde zu wässrigem Methylamin (14 ml, 40%ig) gegeben und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der anfallende Feststoff wurde filtriert, erneut in Chloroform (50 ml) gelöst, (über $MgSO_4$) getrocknet, filtriert und zu einem gelben Feststoff eingengt. Kristallisieren aus Hexan ergab die Titelverbindung, Ausbeute 1,0 g, Schmp. 122° .

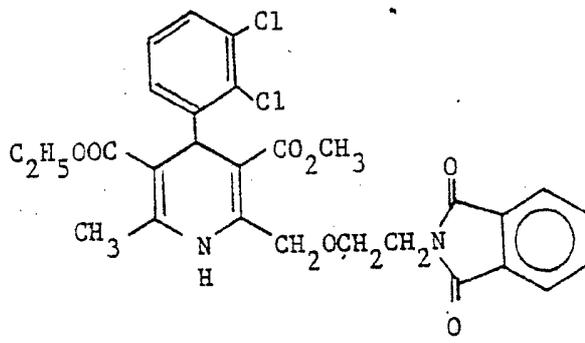
Analyse für $C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_5$, %:

gef. C 53,25 H 4,9 N 5,75

ber.: C 52,9 H 5,1 N 5,9.

Herstellung 14

Herstellung von 4-(2,3-Dichlorphenyl)-5-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-6-methyl-2-[2-phthalimidoethoxymethyl]-1,4-dihydropyridin



Die Titelverbindung, Schmp. 165° , wurde ähnlich der in der Herstellung 5 (ii) beschriebenen Methode, aber unter Verwendung von 2,3-Dichlorbenzaldehyd, Methyl-4-(2-phthalimidoethoxy)-acetoacetat und Ethyl-3-aminocrotonat, hergestellt. Die Reaktionszeit war die gleiche:

Analyse für $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_7$, %:

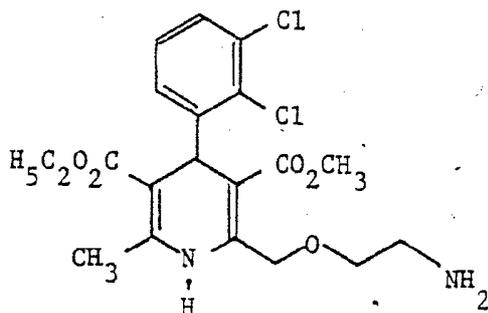
gef.: C 58,5 H 4,7 N 5,0

ber.: C 58,65 H 4,6 N 4,9.

Das Ausgangs-Acetoacetat wurde ähnlich Herstellung 5 (i) hergestellt.

Herstellung 15

Herstellung von 2-(2-Aminoethoxymethyl)-4-(2,3-dichlorphenyl)-^{-6-methyl}
5-ethoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridin



Die Titelverbindung, Schmp. 131-132°, wurde ähnlich der in der Herstellung 13 beschriebenen Methode, aber unter Verwendung des Materials der Herstellung 14, hergestellt.

Analyse für $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_5$, %:

gef.: C 53,9 H 5,5 N 6,4

ber.: C 54,2 H 5,5 N 6,3.

Herstellung 16

Herstellung von 2-Chlor-3-trifluormethylbenzaldehyd

2-Chlor-1-trifluormethylbenzol (54,15 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (500 ml) gelöst und gerührt, wobei auf -68° unter einem trockenen Stickstoffstrom gerührt wurde (die ganze Reaktion wird unter trockenem Stickstoff bis zur Zugabe von destilliertem Wasser durchgeführt). Dazu wurde n-Butyllithium (180 ml einer 1,6 m Lösung in Hexan) zugetropft, wobei die Temperatur unter -60° gehalten wurde. Nach weiteren 2 h Rühren bei -68° wurde eine Lösung von Dimethylformamid (22 ml) in

trockenem Tetrahydrofuran (100 ml) zugetropft, wobei die Temperatur unter -60° gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur langsam über 17 h erwärmen, und dann wurde destilliertes Wasser (200 ml) zugesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrigen Flüssigkeiten wurden mit Ether (100 ml) extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte plus die organische Phase wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet, filtriert und zu 61,5 g eines orange-farbenen Öls eingeeengt, das die rohe Titelverbindung war.

Dieses Öl wurde dann zu einer wässrigen Natrium-bisulfitlösung (65 g in 600 ml destilliertem Wasser) gegeben und 0,5 h auf 60° erwärmt. Die Lösung wurde mit Methylenchlorid (3 x 100 ml) extrahiert und nach Ansäuern der wässrigen Phase mit konzentrierter Schwefelsäure auf pH 1 weitere 0,5 h auf 100° erwärmt. Die anfallende wässrige Lösung wurde mit Methylenchlorid (3 x 200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden (über $MgSO_4$) getrocknet, filtriert und zu 42 g eines farblosen Feststoffs eingeeengt, der aus Hexan kristallisiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Schmp. $43-44^{\circ}$.

Analyse für $C_8H_4F_3ClO$, %:

gef.: C 45,9 H 2,0

ber.: C 46,1 H 2,0.

Herstellung 17

Herstellung von 2,3-Dichlorbenzaldehyd

Ein Weg ähnlich dem in der vorhergehenden Herstellung beschriebenen, ausgehend von 1,2-Dichlorbenzol, erwies sich als überlegene Methode zur Herstellung der Titelverbindung, Schmp. 62° .

Analyse für $C_7H_4Cl_2O$, %:

gef.: C 47,62 H 2,38

ber.: C 48,04 H 2,30.

Aktivitätsdaten

Die molaren Konzentrationen der Testverbindungen, die erforderlich sind, um die Reaktion um 50 % bei dem auf der Seite 15 beschriebenen Test zu reduzieren, sind nachfolgend angegeben (1 M = 1 gMol/l). Je kleiner die Konzentration ist, umso aktiver ist die Verbindung.

<u>Verbindung</u> <u>(Produkt von Beispiel)</u>	<u>IC₅₀</u>
1B	2 x 10 ⁻⁸ M
2	2.29 x 10 ⁻⁹ M
3B	6.02 x 10 ⁻⁹ M
4	8.12 x 10 ⁻⁹ M
5	3.02 x 10 ⁻⁹ M
6	1.15 x 10 ⁻⁸ M
7	3.47 x 10 ⁻⁹ M
8	1.05 x 10 ⁻⁸ M
9	1.26 x 10 ⁻⁸ M
10	1.9 x 10 ⁻⁹ M
11	4.26 x 10 ⁻⁷ M
12	2.88 x 10 ⁻⁸ M
13	6.3 x 10 ⁻⁹ M
14	1.0 x 10 ⁻⁸ M
15	5.01 x 10 ⁻⁸ M
16	1.00 x 10 ⁻⁷ M

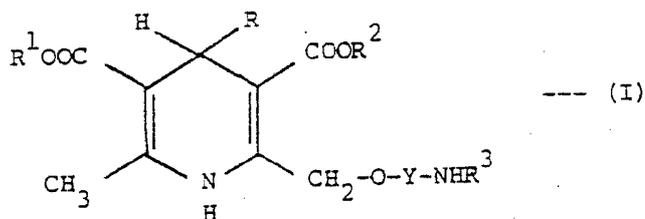
<u>Verbindung</u> <u>(Produkt von Beispiel)</u>	<u>IC₅₀</u>
17	1.31 x 10 ⁻⁸ M
18	3.16 x 10 ⁻⁸ M
19	1.00 x 10 ⁻⁸ M
20	1.00 x 10 ⁻⁷ M
21	1.00 x 10 ⁻⁷ M
22	1.82 x 10 ⁻⁸ M
23	1.00 x 10 ⁻⁷ M
24	1.00 x 10 ⁻⁸ M
25	4.57 x 10 ⁻⁸ M
26	3.71 x 10 ⁻⁹ M
27	3.98 x 10 ⁻⁹ M
28	1.31 x 10 ⁻⁸ M
29	1.81 x 10 ⁻⁸ M
30	2.34 x 10 ⁻⁹ M
31	1.77 x 10 ⁻⁸ M
32	1.58 x 10 ⁻⁸ M
33	6.30 x 10 ⁻⁹ M
34	1.31 x 10 ⁻⁸ M
35	5.75 x 10 ⁻⁹ M
36	3.16 x 10 ⁻⁹ M
37	1.00 x 10 ⁻⁸ M
38	2.51 x 10 ⁻⁸ M
39	2.69 x 10 ⁻⁹ M
40	2.23 x 10 ⁻⁹ M
41	7.76 x 10 ⁻¹⁰ M
42	4.16 x 10 ⁻⁹ M
43	8.31 x 10 ⁻⁹ M

<u>Verbindung</u> <u>(Produkt von Beispiel</u>	<u>IC₅₀</u>
44	1.58 x 10 ⁻⁸ M
45	1.09 x 10 ⁻⁹ M
46	3.01 x 10 ⁻⁹ M
47	1.25 x 10 ⁻⁹ M
48	2.95 x 10 ⁻⁸ M
49	3.98 x 10 ⁻⁹ M
50	1.34 x 10 ⁻⁹ M
51	2.51 x 10 ⁻⁹ M
52	6.02 x 10 ⁻⁹ M
53	3.16 x 10 ⁻⁶ M
54	1.20 x 10 ⁻⁹ M
59	3.72 x 10 ⁻⁹ M
60	4.47 x 10 ⁻⁸ M
61	2.24 x 10 ⁻⁹ M
62	1.35 x 10 ⁻⁹ M
63	2.95 x 10 ⁻⁹ M
64	1.00 x 10 ⁻⁸ M
65	2.51 x 10 ⁻⁸ M
66	2.24 x 10 ⁻⁹ M
67	1.99 x 10 ⁻⁸ M
68	1.31 x 10 ⁻⁸ M
70	9.33 x 10 ⁻⁹ M
71	1.00 x 10 ⁻⁸ M
72	3.98 x 10 ⁻⁸ M
73	4.4 x 10 ⁻⁹ M
74	2.00 x 10 ⁻⁸ M
75	7.08 x 10 ⁻⁹ M

<u>Verbindung</u> <u>(Produkt von Beispiel)</u>	<u>IC₅₀</u>
77	5.37 x 10 ⁻⁹ M
78	2.29 x 10 ⁻⁹ M
79	6.60 x 10 ⁻⁹ M
80	1.34 x 10 ⁻⁹ M
81	3.16 x 10 ⁻⁹ M
82	4.07 x 10 ⁻⁹ M
83	3.16 x 10 ⁻⁹ M
84	5.01 x 10 ⁻⁹ M
85	5.01 x 10 ⁻⁹ M
86	1.58 x 10 ⁻⁹ M
87	1.00 x 10 ⁻⁷ M
88	1.26 x 10 ⁻¹⁰ M
89	5.01 x 10 ⁻¹⁰ M
90B	1.00 x 10 ⁻⁸ M
91A	1.00 x 10 ⁻⁹ M
91B	2.5 x 10 ⁻⁹ M

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, worin

R eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe ist,

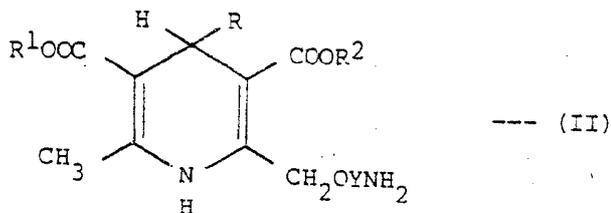
R¹ und R² jeweils unabhängig C₁-C₄-Alkyl oder 2-Methoxyethyl sind,

Y -(CH₂)_n- ist, wobei n 2, 3 oder 4 ist, und gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert ist, und

R³ eine gegebenenfalls substituierte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, über ein Kohlenstoffatom am benachbarten Stickstoffatom hängend, ist, wobei die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls an eine weitere 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe oder an

einen Benzolring kondensiert ist, wobei die weitere heterocyclische Gruppe und der Benzolring auch gegebenenfalls substituiert sind,

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin R, R¹, R² und Y wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel R³·Q, worin R³ wie oben definiert ist und Q eine austretende Gruppe ist, umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls eine oder mehrere der folgenden Stufen folgt bzw. folgen:

(a) Umwandeln des Produkts der Formel (I), worin R³ einen (C₁-C₄-Alkoxy)carbonyl-Substituenten enthält, in ein Produkt, bei dem R³ einen N-(C₁-C₄-Alkyl)carbamoyl-Substituenten enthält, durch Reaktion mit einem C₁-C₄-Alkylamin,

(b) Umwandeln eines Produkts der Formel (I), worin R³ einen Methoxysubstituenten enthält, in ein Produkt, worin R³ einen Aminosubstituenten enthält, durch Umsetzen mit Ammoniak,

(c) Umwandeln eines Produkts der Formel (I), worin R³ einen Aminosubstituenten enthält, in ein Produkt, worin R³ einen -NHCONH(C₁-C₄-Alkyl)substituenten enthält, durch Umsetzen mit einem C₁-C₄-Alkylisocyanat,

(d) Umwandeln eines Produkts der Formel (I), worin R³ einen Chlor- oder Bromsubstituenten enthält, in ein Produkt, worin R³ einen Substituenten der Formel -NR⁴R⁵ enthält, durch

Umsetzen mit einem Amin der Formel R^4R^5NH , worin R^4 und R^5 jeweils unabhängig H oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine gesättigte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe bedeuten, die gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom oder eine Gruppe, ausgewählt unter O, S, NH, $N(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ und N·CHO, enthält,

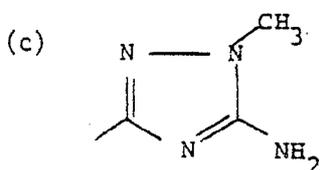
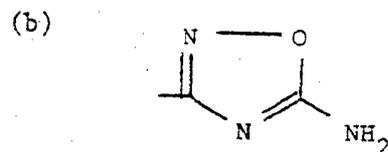
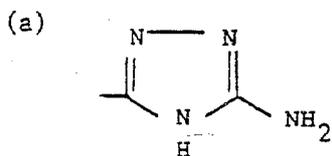
(e) Umwandeln eines Produkts der Formel (I), worin R^3 eine Pyrazinyl-N-oxid-Gruppe ist, in ein Produkt, worin R^3 eine Pyrazinyl-Gruppe ist, durch Reduktion mit Natriumdithionit, und

(f) Umwandeln eines Produkts der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure.

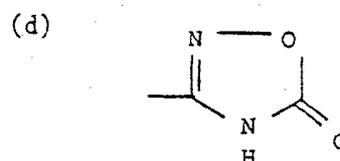
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Q $-NH\cdot NO_2$, C_1 - C_4 -Alkylthio, C_1 - C_4 -Alkoxy, Cl, Br oder I ist.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß Q $-NH\cdot NO_2$, Methylthio, Methoxy, Ethoxy oder Chlor ist und daß, wenn Q Methylthio oder Chlor ist, die Reaktion in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, Natriumcarbonat oder 4-Dimethylaminopyridin, erfolgt.

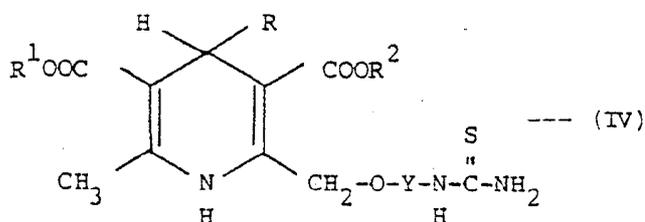
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Punkt 1 definiert, worin R^3 ausgewählt wird unter



und



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel

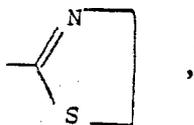


worin R, R¹, R² und Y wie in Punkt 1 definiert sind, mit

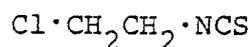
- (a) BrCH₂CHO oder ClCH₂CHO,
- (b) BrCH₂CO(C₁-C₄-Alkyl) oder ClCH₂CO(C₁-C₄-Alkyl),
- (c) BrCH₂COCOO(C₁-C₄-Alkyl) oder ClCH₂COCOO(C₁-C₄-Alkyl)
- bzw.
- (d) BrCH₂COEt oder ClCH₂COEt

umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls Stufe (a) und/oder (d), wie in Punkt 1 definiert, folgt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Punkt 1 definiert, worin R³



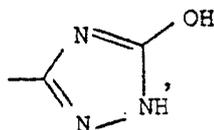
ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (II), wie in Punkt 1 definiert, mit einer Verbindung der Formel



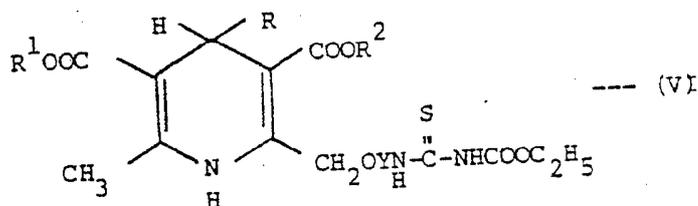
umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls die Umwandlung des Produkts der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Säure-

additionssalz durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure folgt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Punkt 1 definiert, worin R^3



ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin R , R^1 , R^2 und Y wie in Punkt 1 definiert sind, zuerst mit einer starken Base, wie Natriumhydrid, dann mit Methyljodid und schließlich mit Hydrazin oder Hydrazinhydrat umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls die Umwandlung des Produkts in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure folgt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Punkt 1 definiert, worin R^3



ist, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (II), wie in Punkt 1 definiert, mit 5-Acetyl-2-aminoxazol zu einem Gemisch zweier Produkte mit R^3 wie oben umgesetzt, anschließend das Produktgemisch getrennt und gegebenenfalls die Produkte in pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure umgewandelt werden.

10. Verfahren nach irgend einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß (a) entweder R^1 CH_3 und R^2 C_2H_5 oder R^1 C_2H_5 und R^2 CH_3 ist, (b) R 2-Chlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl oder 2-Chlor-3-trifluormethylphenyl und (c) Y $(CH_2)_2$ ist.

11. Verfahren nach irgend einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß R^3 eine heterocyclische Gruppe ist, ausgewählt unter Triazolyl, Oxadiazolyl, Pyrimidinyl oder einem teilweise gesättigten Derivat hiervon, Purinyl, Chinazolinyl, Imidazolyl, Imidazolinyll, Triazinyl, Pyridyl, Thiazolyl, Thiazolinyl, Benzthiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazinyl, Chinoxalinyl und Pyrrolinyl und deren N- und S-Oxiden, wobei R^3 gegebenenfalls substituiert ist durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, 3-Methylureido, Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Acetyl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl, (C_1 - C_4 -Alkoxy)carbonyl, $-NR^4R^5$ oder $-SO_2NR^4R^5$, wobei entweder R^4 und R^5 jeweils unabhängig H oder C_1 - C_4 -Alkyl sind oder R^4 und R^5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, eine Piperidino-, Morpholino-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Formylpiperazin-1-yl-Gruppe bilden.

12. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung (III) R 2,3-Dichlorphenyl, R^1 CH_3 , R^2 C_2H_5 , Y $(CH_2)_2$ und X $-SCH_3$ ist, und daß die Verbindung (III) mit Hydrazinhydrat zu 2-[2-(3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-ylamino)-

ethoxymethyl]-4-(2,3-dichlorphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-1,4-dihydropyridin umgesetzt wird, das dann gegebenenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz durch Umsetzen mit einer geeigneten Säure umgewandelt wird.